

DIE BEEINFLUSSUNG DER INDIREKT GEMESSENEN
MAGENMOTILITÄT DURCH DAS SPASMOLYTIKUM
BUSCOPAN BEI UNAUFFÄLLIGEN
KONTROLLPERSONEN

ALEXANDER WIRNHARTER

1981

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr. Fritz Holle

und

dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Psychol. Abteilung

Leiter: Prof.Dr.Dr. J.C.Brengelmann

DIE BEEINFLUSSUNG DER INDIREKT GEMESSENEN MAGENMOTILITÄT
DURCH DAS SPASMOLYTIKUM BUSCOPAN BEI UNAUFFÄLLIGEN
KONTROLLPERSONEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alexander Wirnharter

aus

Lettenbach

1981



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Prof.Dr. Walter Brückner

Mitberichterstatter: Prof.Dr. Fritz Holle

Dekan: Prof.Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8.10.81

Inhalt

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 <u>Allgemeine Einführung</u>	1
1.2 <u>Organische Grundlagen der Magenmotilität</u> ...	2
1.2.1 Glatte Muskulatur	2
1.2.1.1 Anatomie der glatten Musku- latur	2
1.2.1.2 Physiologie der glatten Mus- kulatur	3
1.2.2 Magenmotilität	4
1.2.2.1 Anatomische Überlegungen ...	4
1.2.2.2 Physiologie der Magenmotili- tät	6
1.2.2.2.1 Elektrische Aktivität	6
1.2.2.2.2 Kontraktionen	8
1.2.2.3 Regulation der Magenmotili- tät	8
1.2.2.3.1 Neuronale Regulation	9
1.2.2.3.2 Hormonale Regulation	10
1.3 <u>Vegetative Einflüsse auf die Magenmotilität</u>	11
1.4 <u>Psychische Einflüsse auf die Magenmotilität</u>	12
1.5 <u>Meßtechnische Erfassung der Magenmotilität</u> .	14
1.5.1 Bisher gebräuchliche Methoden	14
1.5.2 Elektrogastrogramm	16
1.5.3 Magnetogastrogramm	19
1.5.4 Spektrale Kombinationsgastrographie .	21
1.6 <u>Entwicklung von Buscopan</u>	22
1.7 <u>Pharmakologie von Buscopan</u>	26
1.8 <u>Fragestellung und Hypothesen</u>	31
2. Methodik	33
2.1 <u>Versuchspersonen</u>	33
2.2 <u>Apparatur</u>	34
2.2.1 Steuerung des Versuchsablaufs	34
2.2.2 Registriersystem	34

	<u>Seite</u>
2.3 <u>Physiologische Aufzeichnungen</u>	35
2.3.1 Elektrogastrogramm	35
2.3.2 Magnetogastrogramm	38
2.3.3 Nasenthermistor	38
2.4 <u>Allgemeiner Versuchsaufbau</u>	38
2.5 <u>Primäre Biosignalverarbeitung</u>	39
2.5.1 Spektralanalyse	39
2.5.2 Parametrisierung der Leistungsspek- tren	42
2.5.3 Kreuzkorrelationsfunktionen	45
2.6 <u>Versuchsdurchführung</u>	45
2.7 <u>Versuchsplan</u>	47
2.8 <u>Statistische Auswertung</u>	49
3. Ergebnisse und Interpretation.....	50
3.1 <u>Frequenzwerte</u>	51
3.2 <u>Leistungswerte</u>	51
3.2.1 1. Hauptfaktor	51
3.2.2 2. Hauptfaktor	56
3.2.3 Wechselwirkung	58
4. Diskussion	70
5. Zusammenfassung	74
6. Literatur	75
7. Anhang	82

Vorwort

Die vorliegende Arbeit ging aus der Zusammenarbeit der psychologischen Arbeitsgruppe des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie, München (Projektleitung Dr. R.Hölzl) und der Chirurgischen Abteilung der Poliklinik, München (Projektleitung Prof. Dr. W.Brückner zusammen mit Dr. W.Heltzel) hervor.

Im Rahmen des Projekts "Psychophysiologie des Gastrointestinaltrakts" (Projektleitung Dr. R.Hölzl) werden die in dieser Untersuchung angewandten Meßtechniken und Analyseprogramme entwickelt. Die Daten wurden mit Registrier- und Speichereinheiten des Max-Planck-Instituts erhoben und dort auch ausgewertet. Diese Methodik ist im einzelnen an anderem Ort veröffentlicht (s. Literaturverzeichnis).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Magenmotilitätsstörungen gelten als bedeutende Variable in dem multifaktoriellen System für die Ulkusgenese im Gastrointestinaltrakt. Seit ca. 30 Jahren werden Magenmotilitätsstörungen mit Buscopan, ein von der Firma C.H. Boehringer Sohn entwickeltes, spezifisch wirksames Spasmolytikum erfolgreich bekämpft.

Bisher lagen keine für den Patienten wenig belastende Meßmethoden zur Erfassung der Magenmotilität vor.

Im Rahmen psychophysiologischer Untersuchungen am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, wurde von HÖLZL und Mitarbeitern die "Spektrale-Kombinationsgastrographie" als nicht-invasive Methode zur Messung der Magenmotilität entwickelt (HÖLZL (20), 1979; HÖLZL et al. (21), 1979).

SCHRÖDER und KIEFER verwendeten als erste in dieser Untersuchungsreihe die spektrale Kombinationsgastrographie (SCHRÖDER (37), 1977; KIEFER (24), 1978). Inzwischen liegen auch schon erste Untersuchungsergebnisse über Magenmotilitätsänderungen bei Patienten nach selektiver proximaler Vagotomie vor (EDER (12), 1981). Auch hier wurde die spektrale Kombinationsgastrographie herangezogen.

Die vorliegende Arbeit zielt darauf hin ab, bisherige Buscopan-Untersuchungen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf die Magenmotilität zu ergänzen. Dabei sollen durch die Ableitungsmethode minimale Belastungsreize gesetzt werden, um starke Reizartefakte auszuschließen.

Buscopan ist ein Spasmolytikum, das sich auszeichnet durch das fast völlige Fehlen der vom Atropin her bekannten unangenehmen Nebenwirkungen auf das Akkomodationsvermögen, auf die Speichelsekretion und auf den Kreislauf. Auch die für Scopolamin charakteristischen zentralen Einflüsse be-

stehen bei Buscopan nicht. Vielmehr liegt hier ein Vertreter der Ganglienblocker vor, so daß Buscopan besonders auf die glatte Muskulatur von Organen wirkt, die intramural selbständige Nervenplexus besitzen, wie auch der Magen-Darm-Trakt. Die ausgeprägteste Wirkung von Buscopan besteht in der Beeinflussung der rhythmischen Bewegungen glatter Muskulatur im Magen-Darm-Kanal.

Zum besseren Verständnis für die Problematik der vorliegenden Untersuchung wird kurz die Gastrophysiologie einschließlich der Pharmakologie rekapituliert.

1.2 Organische Grundlagen der Magenmotilität

1.2.1 Glatte Muskulatur

Glattes Muskelgewebe bildet den größten Teil der Wand von Eingeweideschläuchen und Hohlorganen. Sie wird außer durch vegetative Innervation auch durch passive Dehnung erregt und zur Kontraktion veranlaßt.

1.2.1.1 Anatomie

Wo glatte Muskelzellen in großer Menge vorkommen, sind sie fischzugartig angeordnet. Sie werden durch Basallaminae und Bindegewebsfasern, die einen Strumpf um die Zellen bilden, miteinander verbunden; sie können in kleinen elastischen Sehnen endigen. Die Zelloberfläche zeigt lebhaftes Membranvesikulation unklarer Bedeutung sowie Einfaltungen und Ausstülpungen, durch die eine Verzahnung mit Nachbarzellen zustande kommt. Die Zellmembranen benachbarter Muskelzellen bilden miteinander Zellkontakte. Über diese findet Erregungsausbreitung (elektrotonischer Stromfluß) statt. Vom Bindegewebe und benachbarten Muskelzellen, ausgenommen die Zellkontakte, ist die Muskelzelle durch eine Basallamina getrennt; sie überträgt die Kontraktionen der

Zelle auf das umgebende Bindegewebsgerüst. Den Myofibrillen liegen Myofilamente mit einem Durchmesser von 100 Å zugrunde, Aktin- und Myosinfilamente, die, parallel in der Längsachse der Zelle angeordnet, keine charakteristische Verteilung der Bestandteile wie beim quergestreiften Muskel zeigen.

Bei Mehrbeanspruchung kann die glatte Muskulatur binnen weniger Tage erheblich hypertrophieren (LEONHARDT (29), 1974).

1.2.1.2 Physiologie der glatten Muskulatur

Glatte Muskeln verkürzen sich nicht anders als quergestreifte Muskeln durch das Übereinandergleiten dicker (Myosin) und dünner (Aktin) Myofilamente (Gleitfilamenttheorie), nur viel langsamer. Infolgedessen sind glatte Muskeln sehr geeignet für unermüdliche, energiesparende Halteleistungen. Einzelzuckungen glatter Muskeln verschmelzen wegen ihres trägen Verlaufs schon bei niedrigen Reizfrequenzen zu einem mehr oder weniger vollständigen Tetanus, den man Tonus nennt (SCHMIDT & THEWS (37), 1979).

Erregung der glatten Muskelzellen bewirkt einen erhöhten Kalziumioneneinstrom durch die Zellmembran und/oder eine intrazelluläre Kalziumionenfreisetzung. Das Aktionspotential bzw. die Erregung der Fasermembran löst die Kontraktion aus. Kalziumionen spielen bei der Übermittlung des Kontaktsignals von der erregten Zellmembran zu den in der Tiefe liegenden Myofibrillen (elektromechanische Kopplung) eine Schlüsselrolle. Erregungsausbreitung über die transversalen Tubuli der Membran setzt aus den Vesikeln des sarkoplasmatischen Retikulums gespeicherte Kalziumionen frei.

Adenosintriphosphat (ATP) ist die unmittelbare Energiequelle der Kontraktion. Die Myosin-ATP-ase wird durch Kalziumionen aktiviert. Durch die hydrolytische Spaltung von ATP in Adenosindiphosphat und Phosphat wird die Energie be-

reitgestellt, die zur Aktinverschiebung unter gleichzeitiger Bildung von Aktomyosin führt. Aktomyosin hat ebenfalls ATP-ase Wirkung, wodurch eine Querbrückenbildung zwischen Aktin- und Myosinfilamenten gebildet wird. Somit entsteht eine verstärkte Kontraktion.

1.2.2 Magenmotilität

1.2.2.1 Anatomische Überlegungen

Der Magen zeigt den für den Rumpfdarm (bestehend aus Speiseröhre, Magen, Dünn- und Dickdarm) typischen 4-Schichtenaufbau mit folgender Schichtung:

1. Die Mukosa (ca. 0,9 mm dick) mit dem Oberflächenepithel, das mukoide Zellen als Schutz gegen Selbstverdauung enthält, dem Propriabindegewebe, das von den dicht gestellten tubulösen Magendrüsen ausgefüllt wird und der schwach entwickelten Muskularis mukosae aus glatter Muskulatur, die von den Drüsenenden unmittelbar anliegt, sie kann durch Drosselung durchtretender Gefäße die Schleimhautdurchblutung regulieren.
2. Die Submukosa aus lockerem Bindegewebe mit Nerven und Gefäßen.
3. Die Muskularis hat abweichend vom übrigen Rumpfdarm im Fundus zuinnerst eine zusätzliche unvollständige dritte Muskelschicht.
4. Die Serosa stellt den Peritonealüberzug dar.

Die Magenmotilität resultiert aus der glatten Muskulatur, die in drei Lagen geordnet ist: einer äußeren longitudinalen Schicht, einer mittleren zirkulären Schicht und einer inneren, schräg verlaufenden Schicht. Die longitudinalen und zirkulären Fasern gehen kontinuierlich aus dem Ösophagus hervor, während die Schrägschicht eine zusätzliche Lage darstellt, die im Ösophagus und Duodenum nicht nachweis-

bar ist. Die longitudinale Schicht verläuft primär in zwei breiten Bändern über die kleine und große Kurvatur, fehlt jedoch an der Vorder- und Hinterwand. Die zirkuläre Muskelschicht ist hingegen in der paraösophagealen Magenregion nicht nachweisbar. Zirkuläre und longitudinale Muskelfasern verdicken sich im Pförtnerbereich. Diese prominente Verdickung spiegelt den Pylorus wider, der einen anatomischen Sphinkter am gastroduodenalen Übergang darstellt.

Zwischen den beiden äußeren Muskelschichten liegt der Plexus myentericus (AUERBACH) und zwischen den inneren Muskelschichten der Plexus submucosus (MEISSNER). Plexus myentericus und Plexus submucosus stellen Anhäufungen von Ganglienzellen dar, die im wesentlichen durch den Nervus Vagus versorgt werden und dessen zweites Neuron bilden. Die aus den Cöliacalganglien in die Darmwand eintretenden postganglionären Sympathicusfasern enden hauptsächlich an den Muskelfasern und Gefäßen. Die extrinsischen autonomen Nerven durchdringen die Muskulatur und kommunizieren mit den Neuronen des Plexus. Beide Nervengeflechte, besonders der Plexus myentericus, sind im Magen viel dichter als in anderen Abschnitten des Verdauungstraktes. Sie setzen sich aus parasympathischen Ganglienzellen, assoziativen und sensorischen Neuronen zusammen. Die postganglionären Fasern der intrinsischen Plexus innervieren die glatten Muskelzellen.

Das autonome Nervensystem des Magens besteht ferner aus afferenten Fasern, die in der Magenwand entspringen, und Chemorezeptoren, Dehnungsrezeptoren und Nocirezeptoren stimulieren. Die intrinsischen Plexus spielen eine große Rolle bei der Autonomie und Koordinierung der motorischen Phänomene im Magen. Die Integrierung afferenter Impulse, die vom ZNS zu den Muskelfasern führen, erfolgt in verschiedenen Stufen im Spinalmark, der Medulla oblongata, dem Zwischenhirn, Hypothalamus und Cortex.

1.2.2.2 Physiologie der Magenmotilität

Man unterscheidet zwei Formen der Magenmotilität: die elektrische Aktivität der glatten Muskulatur und die mechanische Aktivität (Kontraktionen, Peristaltik).

Die Magenentleerung ist eine Funktion der Peristaltik und hängt außerdem von der Aktivität des Duodenums und dem Druckverhältnis zwischen Magenlumen und Duodenum ab.

1.2.2.2.1 Die elektrische Aktivität

BASS² (1971) unterscheidet drei Formen von bioelektrischen Phänomenen:

1. transmembrane Potentiale
2. transmucosale Potentiale
3. Oberflächen- oder extrazelluläre Potentiale, die entweder von der Körperoberfläche oder vom Raum im Körperinneren abgenommen werden können und ein Maß für die mittleren Potentiale geben, die vom Organ erzeugt werden.

GOLENHOFEN¹⁶ (1971) fand bei intra- und extrazellulärer Messung an Meerschweinchen fünf gut differenzierbare Rhythmen. Davon unterscheidet man vier unspezifische Rhythmen, die fast in jedem glatten Muskel gefunden werden können: Stunden-, Minuten- und Sekundenrhythmus und Aktionspotentiale (spikes).

Außerdem fand GOLENHOFEN einen organ-spezifischen Grundrhythmus, den Peristaltik-Rhythmus. Diesen organ-spezifischen Rhythmus, bei dem es sich um eine Depolarisation mit darauffolgender Repolarisation handelt, gibt es bei den verschiedenen Spezies.

Dieser Rhythmus wird von verschiedenen Autoren verschieden benannt, so z.B.:

Basic Electrical Rhythm (BER) von BASS² (1971) u.a.;

Electrical Controll Activity (ECA) von SARNA und DANIEL³⁶ (1975), COOKE⁸ (1975) u.a.;

Slow waves von BORTOFF⁵ (1976) u.a.

Diese Electrical Controll Activity, was anscheinend der häufigst gebrauchte Begriff ist, bezeichnet die langsamen elektrischen Wellen. Man bezeichnet diese elektrischen Signale auch als Magenschrittmacherpotential. Es geht von der äußeren Längsmuskelschicht des Magens aus und beginnt mit einer partiellen Depolarisation des hohen Membranpotentials von durchschnittlich 50 mV auf 25-30 mV. Die Form der langsamen Wellen variiert von Zelle zu Zelle; sie sind gewöhnlich sinusoidal. Sie beginnen mit einem relativen Maximum, das wenige Sekunden anhält, und einer langsamen Repolarisation bis zum Ruhepotential.

Die Schrittmacherzone sendet alle 20 sec neue Impulse aus, die sich zum Antrum ausbreiten. Sie breiten sich beim Menschen mit einer durchschnittlichen Geschwindigkeit von 5,7 mm/sec und einer Nüchternfrequenz zwischen 2,6 und 3,4 cpm (= cycles per minute) aus (DANIEL (9), 1969; KOHATSU (26), 1970).

Die Geschwindigkeit der basalen elektrischen Aktivität ist zunächst langsam, nimmt jedoch im Antrum zu. Die Frequenz der peristaltischen Kontraktionen folgt etwa dem basalen elektrischen Rhythmus. Die rhythmischen Kontraktionen im kaudalen Magenabschnitt weisen eine Frequenz von 3/Min. auf.

Die langsamen Wellen lösen weder Kontraktionen aus, noch sind sie direkt mit diesen korreliert. Sie können sogar ohne Magenkontraktionen auftreten. Natur und Funktion der langsamen Wellen sind nicht ganz geklärt. Hauptfunktion der langsamen Wellen scheint die Integration von Muskelbewegungen der kaudalen Magenabschnitte zu sein. Zur Bildung und Aufrechterhaltung des Rhythmus ist eine extrinsische Innervation nicht notwendig (SARNA & DANIEL (36), 1975). Die Electrical Controll Activity ist also myogen.

Spike Potentiale, die den Depolarisationswellen aufgepfropft sind, werden nicht fortgeleitet, sondern sind eine lokale elektrische Aktivität. Im Gegensatz zu den

langsamen Wellen kommt es nur zu Spikes, wenn sich der Magen kontrahiert. Die Verteilung der Spike Potentiale und damit der peristaltischen Kontraktionen wird durch den Rhythmus der langsamen Wellen bestimmt.

1.2.2.2.2 Kontraktionen

Die peristaltische Kontraktion des Magens ist eine 1-2 cm lange Kontraktion der Quermuskeln. Sie beginnt in der Mitte des Korpus, ist dort sehr schwach und bewegt sich mit zunehmender Geschwindigkeit und Tiefe in Richtung Antrum und des Pylorus (COOKE (8), 1975).

Das Auftreten der Kontraktionen wird bezüglich Zeit und Ort durch myogene Aktivität des Magenmuskels bestimmt (COOKE (8), 1975). CARLSON, CODE und NELSON⁷ (1966) konnten zeigen, daß jedesmal, wenn eine Kontraktion röntgenologisch beobachtet wurde, auch eine sehr schnelle Aktivität (Spike Potentiale) mit Nadelelektroden, die in die Magenwand eingestochen waren, gemessen werden konnte. Auch NELSON, EIGENBRODT, KEOSHIAN, BUNKER und JOHNSON³⁴ (1967) wie auch andere Autoren, fanden ein 1:1-Verhältnis von elektrischer und motorischer (mit Dehnungsmeßstreifen registrierter) Aktivität immer dann, wenn motorische Aktivität auftrat.

DANIEL⁹ (1969) hält die quantitative Beziehung zwischen elektrischer Aktivität und Kontraktionshäufigkeit noch nicht geklärt, während BORTOFF⁵ (1976) glaubt, daß die Kontraktionsstärke durch die Anzahl der Spike Potentiale bestimmt wird.

1.2.2.3 Regulation der Magenmotilität

Bei der Kontrolle der kontraktilen Magenaktivität spielen neuronale und hormonelle Mechanismen eine Rolle.

Die Verteilung der Spike Potentiale und damit der peristaltischen Kontraktionen wird durch den Rhythmus der langsamen

Wellen bestimmt. Da der Rhythmus der langsamen Wellen kontinuierlich autonom verläuft, können verschiedene neuronale und hormonelle Faktoren Spike Potentiale auslösen und dadurch eine Kopplung der elektrischen Wellen mit mechanischen Kontraktionen bedingen.

1.2.2.3.1 Neuronale Regulation

Die neuronale Regulation vollzieht sich auf verschiedenen Ebenen des vegetativen Nervensystems. Ein intramurales Nervensystem (Plexus AUERBACH und Plexus MEISSNER) regelt in Abhängigkeit von der Nahrungszusammensetzung - Reizaufnehmer sind Dehnungs-, Druck- und Chemorezeptoren im Magen und Duodenum - die Magenmotilität und koppelt sie an die übrigen Vorgänge im Verdauungstrakt (VANTRAPPEN et al. (49), 1963).

Viszerale Afferenzen leiten Informationen zum Hypothalamus und hypothalamische Reizung modifiziert die Magenmotilität über Vagus und Sympathikus (THOMAS & BALDWIN (44), 1968). Im allgemeinen nimmt man zwar ein Überwiegen der motilitätserhöhenden Vagusinnervation an, doch haben beide Systeme - Vagus und Sympathikus - sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Fasern.

Die exzitatorischen Vagusfasern sind cholinerg, Fasern, die die Magenmotilität schon bei geringer Stimulation fördern. Inhibitorische Vagusfasern sind adrenerg und wahrscheinlich nur bei stärkerer Stimulation effektiv. Geringe Sympathikusreizung führt wohl eher zur Magenmotilitätssteigerung, während starke Stimulation die Motilität hemmt. Wahrscheinlich sind auch hier die inhibitorischen Fasern adrenerg und die exzitatorischen cholinerg.

Eine zentrale Rolle bei der Regelung der Magenmotilität spielt der Vagusnerv. Eine Stimulation dessen führt zu einer Zunahme der Frequenz der Spike Potentiale und damit von Frequenz und Kraft der Kontraktionen. Wenn Azetyl-

cholin in die Arterien, die die distalen Magenabschnitte versorgen, injiziert wird, kommt es zu einer Zunahme der Frequenz der langsamen Wellen, der Spikes und der kontraktilen Aktivität. Selektive Vagotomie führt zu einer Abnahme der Spikes, während sich langsame Wellen in der Frequenz nicht signifikant verändern. Es bestehen anatomische wie auch funktionelle Verbindungen des Hypothalamus zum limbischen viszerale Gehirnssystem, Thalamus und Neokortex. So wirken höhere kortikale Funktionssysteme steuernd auf die Magenmotilität. Wenn im übergeordneten Regulationssystem eine pathologische Störung eintritt, kann es abhängig von der Stimulation des Nervensystems zu einer Phasensynchronisation der langsamen Wellen und damit zum Verlust der geordneten Magenfunktion kommen (SARNA & DANIEL (36), 1975).

1.2.2.3.2 Hormonale Regulation

An der hormonellen Kontrolle der Magenentleerung scheinen alle gastrointestinalen Hormone, also Gewebshormone, die im Gastrointestinaltrakt gebildet werden, beteiligt zu sein.

Gastrin und Cholezystokinin verlangsamen die Magenentleerung. Gastrin stimuliert jedoch auch die Frequenz der langsamen Wellen und die Antrummotilität. Sekretin hemmt die Magenentleerung und reduziert die Magenmotilität. Enterogastron, ein postuliertes Hormon, das durch Fett aus der Duodenalschleimhaut freigesetzt wird, hemmt ebenfalls die Magenentleerung. Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) ist möglicherweise identisch mit Enterogastron und zeigt ebenfalls einen Hemmeffekt auf die Magenentleerung.

Die physiologische Rolle von GIP ist jedoch noch nicht eindeutig erarbeitet. Motilin steigert die Motilität aller Magenabschnitte, hemmt jedoch die Magenentleerung. Motilin wird aus der Dünndarmschleimhaut durch Alkalinisierung freigesetzt (KONTUREK & CLASSEN (27), 1976).

Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Hormone auf die Motilität von Magen und Duodenum und auf die Magenentleerung lassen erkennen, daß die Koordinierung von antraler und duodenaler Motilität für die Magenentleerung bedeutungsvoll ist. Der wichtigste Faktor bei der Koordinierung scheint der Magenchorion selbst zu sein. Jede Aktion der Antrum-pumpe befördert eine Portion Magenchorion ins Duodenum, der wieder Chemo-, Osmo- und Mechanorezeptoren in der Schleimhaut anregt und einen enterogastralen Reflex auslöst.

1.3 Vegetative Einflüsse auf die Magenmotilität

Viszerale Funktionen im Organismus, zu denen auch die Magenmotilität gehört, werden vom vegetativen Nervensystem gesteuert. Es besteht aus einem zentralen (Hirnstamm und Rückenmark) und peripheren Anteil, wobei für eine pharmakologische Beeinflussung fast ausschließlich der efferente periphere Teil des vegetativen Nervensystems Bedeutung erreicht hat (KUSCHINSKY & LÜLLMANN (28), 1978).

Sympathikus und Parasympathikus gelten sowohl in anatomischer, physiologischer als auch pharmakologischer Hinsicht als zwei verschiedene Systeme im vegetativen Nervensystem, die unter "normalen" Bedingungen einen gewissen Tonus aufrechterhalten, d.h. es werden ständig sowohl Noradrenalin als auch Azetylcholin freigesetzt. Die Erfolgsorgane wie z.B. die glatte Muskulatur unterliegen beiden Einflüssen und nehmen eine funktionelle "Mittellage" ein, da die Überträgersubstanzen in der Regel entgegengesetzte Wirkungen ausüben. Die Anpassung an die notwendige Funktionslage erfolgt im allgemeinen reflektorisch. Das Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus kann auch stark von der Psyche beeinflusst werden. Oberstes Integrationsorgan des autonomen Nervensystems ist der Hypothalamus. Durch seine Verbindungen zur Hypophyse reguliert er auch die endokrinen Drüsen und koordiniert vegetatives und endokrines System.

SYMPATHIKUS

PARASYMPATHIKUS

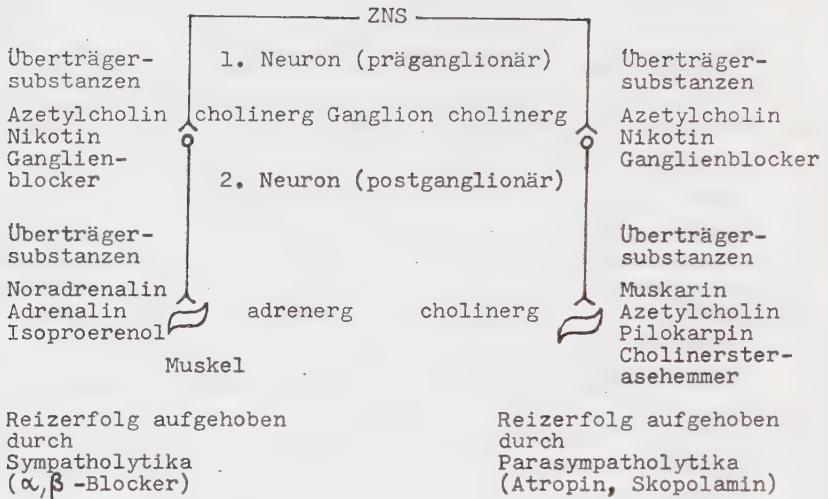


Abb. 1: Schematische Darstellung des peripheren, efferenten, vegetativen Systems mit den Synapsen, Überträgersubstanzen und erregenden und hemmenden Pharmaka

(KUSCHINSKY & LÜLLMANN (28), 1978)

1.4 Psychische Einflüsse auf die Magenmotilität

Die Beeinflussung der Magenfunktionen durch psychische Faktoren wurde schon oft in Untersuchungen nachgewiesen.

Der amerikanische Armeechirurg BEAUMONT³ (1785 - 1853) gehört zu den ersten Forschern, die exakte psychophysiologische Beobachtungen über die Magenfunktion des Menschen veröffentlichten. Bei einem Soldaten, der durch einen Schuß verwundet worden war und nach seiner Genesung eine breite Magenfistel zurückbehielt, stellte er während mehrjähriger Untersuchungen fest, daß psychische Einflüsse die sekretorische und motorische Magenfunktion erheblich verändern können.

CANNON⁶ (1909) ist wohl der erste, der experimentell Magenmotilitätsveränderungen unter psychischer Belastung erzeugte und nachwies. Er beobachtete Mägen von Katzen, Kaninchen, Hunden und Meerschweinchen unter Röntgenkontrolle und stellte fest, daß bei Anzeichen von Wut, Belastung oder Ängstlichkeit ein Stillstand der Magenbewegungen auftrat.

Bedeutende Ergebnisse über die psychische Beeinflußbarkeit der Magenfunktion erlangten WOLF und WOLFF⁴⁷ (1943) von der Versuchsperson Tom, die eine permanente Magenfistel hatte. An einem Fünf-Mark-Stück-großen, hernienartig heraustretenden Stück der Magenschleimhaut konnten Funktionsabläufe direkt beobachtet werden. Es konnten ohne "Versuchsanordnung" natürliche Lebensbedingungen in ihrer Auswirkung auf den Magen beobachtet werden.

Die Magenmotilität nahm bei Tom durch appetitanregende Vorstellungen, Wut, aufreizende Gespräche, Sorgen und Schlaflosigkeit zu, dagegen bei Furcht, Selbstvorwürfen, Lustlosigkeit und depressiver Stimmung ab.

Es darf dabei nicht vergessen werden, daß sich die Magenmotilität zwar unter emotionalen Zuständen verschieden verhält, die Inhalte von Emotionen aber kaum bestimmt werden können und demzufolge von Autoren mehr oder weniger verschieden bestimmt werden.

Als wichtigstes Ergebnis heben WOLF und WOLFF jedoch hervor, daß die im allgemeinen zu beobachtenden physiologischen Gesetzmäßigkeiten unter dem Einfluß von Wünschen und Enttäuschungen, von Affekten und Stimmungen vollkommen abgewandelt und sogar ins Gegenteil verkehrt werden können.

WELTZ⁴⁵ (1940) stellte in experimentellen Untersuchungen der Magenfunktionen übereinstimmend mit den direkten Beobachtungen von WOLF und WOLFF fest, daß Angst und auch andere Affekte einmal fördernde und ein anderes Mal hemmende Auswirkungen haben. Diese Tatsache scheint nach WELTZ wesentlich mit dem psychophysischen Gesamttonus zusammenzuhängen.

Experimentell ließ sich diese Tatsache dadurch bestätigen, daß bei Erregung des Vagus eine Verlangsamung der Peristaltik im Magen erfolgte, wenn der Tonus hoch war, während bei niedrigem Tonus ein entgegengesetzter Effekt eintrat. Entsprechende Ergebnisse erzielten TEORELL und LINDE bei Reizung des Sympathikus (TEORELL & LINDE (43), 1954), so daß WELTZ⁴⁵ (1943) folgendes formulieren konnte: "Der allgemeinen Überzeugung, daß der Vagus fördernd und der Sympathikus hemmend auf die Magenmotilität wirken, kann also nur unter Einschränkung der Abhängigkeit vom Tonus und von der psychophysischen Gesamtverfassung zugestimmt werden."

Wenngleich diese Arbeit vorwiegend ein pharmakologisches Experiment beinhaltet, so kann dennoch eine psychische Beeinflussung der Versuchspersonen durch die Untersuchung nicht abgestritten werden. In diesem Zusammenhang sind insbesondere der relativ komplizierte Versuchsaufbau, die Injektion von Buscopan, das Einnehmen von 300 g Magerjoghurt und das Eintauchen eines Fußes in Eiswasser zu nennen.

1.5 Meßtechnische Erfassung der Magenmotilität

1.5.1 Bisher gebräuchliche Methoden

Die zur Messung der Magenmotilität bestehenden Techniken kann man in zwei Gruppen zusammenfassen:

1. Methoden zur Bestimmung der Entleerungszeit
2. Methoden zur Bestimmung der Peristaltik

ad 1): Die Entleerungszeit ist eine Funktion der Magenmotilität. Bei der Magenbreipassage werden nach Gabe einer Kontrastmahlzeit die Magenentleerung auf einem Röntgenschirm verfolgt. Dadurch wird eine grobe Schätzung der Entleerungszeit erzielt.

Bei dieser Methode müssen Patienten eine bestimmte Menge destilliertes Wasser trinken. In bestimmten Zeitintervallen wird durch einen Nasen-Magenschlauch Phenolrot in den Magen gegeben und gemischt. Durch Bestimmung der Phenolrotkonzentration im abgesaugten Mageninhalt vor und nach einer jeweiligen Gabe von Phenolrot wird die noch vorhandene Wassermenge abgeschätzt. Diese relativ genaue Methode ist aber für den Patienten sehr belastend.

ad 2): Die Kathetermethode mißt lokale Druckverhältnisse und Druckdifferenzen zwischen verschiedenen Magenabschnitten.

Die intragastrale Druckmessung mit Ballon erlaubt durch ein Manometer, das mit dem Ballon verbunden ist, die Registrierung des durchschnittlichen Mageninnendrucks.

Durch telemetrische Übertragung können bei der Endoradiosondenmethode schlauchfrei lokale Druckschwankungen aufgezeichnet werden.

Ballon und Katheter führen aber als Fremdkörper, die in den Magen eingeführt werden müssen, zu Reizartefakten, welche selbst schon Magenmotilitätsveränderungen erzeugen.

Die Endoradiosonde, welche zwar genaue Messungen ermöglicht, kann wegen ihrer hohen Kosten und des großen technischen Aufwands kaum Anwendung finden.

Kineradiographische Methoden liefern keine kontinuierliche Aufzeichnungen und die Belastung durch Röntgenstrahlen schränkt die Beobachtungszeit sehr ein. Außerdem können Röntgenbilder nur subjektiv beurteilt werden.

Dehnungsmeßstreifen werden auf die Muskelschicht der Magenwand geklebt und damit vernäht. Sie erlauben eine Messung der Muskellängenänderung und werden bei Untersuchungen an Tieren oft verwendet (GOLENHOFEN (16), 1971;

(36), 1975). Diese Methode hat den Nachteil, daß ein operativer Eingriff unumgänglich ist, weshalb sie für Untersuchungen am Menschen kaum in Betracht gezogen wird.

Im Rahmen dieser Arbeit würde es zu weit führen, näher auf die verschiedenen Methoden zur Erfassung der Magenmotilität einzugehen. Bei weitergehendem Interesse wird auf Sammelreferate und die dort angegebene Literatur hingewiesen (VANTRAPPEN et al. (49), 1963).

In der vorliegenden Arbeit wird die spektrale Kombinationsgastrographie zur Messung der Magenmotilität herangezogen und deshalb näher beschrieben (vgl. 1.5.2 bis 1.5.4).

1.5.2 Elektrogastrogramm

Das Elektrogastrogramm (EGG) zeichnet Muskelsummenaktionspotentiale der glatten Muskelfasern auf, die sich auf die Bauchoberfläche projizieren.

ALVAREZ¹ (1922) verwendete erstmals das EGG. Die dünne Bauchwand einer weiblichen Versuchsperson ermöglichte einen Vergleich der registrierten elektrischen Grundaktivität mit der subjektiv zu beobachtenden Magenperistaltik, wobei die Frequenz der Potentialschwankungen (3 cpm) mit den beobachteten Kontraktionen korrespondierten.

Erst ab den fünfziger Jahren wurde diese Methode wieder aufgegriffen und hinsichtlich ihrer Brauchbarkeit als Indikator für die Magenmotilität getestet und verbessert. Es folgten Versuche, eine optimale Elektrodenplatzierung zu finden und die Abklärung von Artefakten.

DAVIS, GRAFOLO & KVEIM¹¹ (1959) berichteten von einer trendmäßigen Übereinstimmung beim Simultanvergleich zwischen Oberflächen-EGG und mechanischer Aktivität gemessen mittels Oberflächen-elektroden und in den Magenmuskel implantierte Elektroden.

SMALLWOOD⁴¹ (1975) konnte etwa 88 % der mit Hautelektroden abgeleiteten Signale als "Slow waves" identifizieren.

KOHATSU²⁶ (1970) stellt hinsichtlich der Signalfrequenz zwischen intragastraler Aufzeichnung und Oberflächenableitung ein 1:1-Verhältnis fest.

STEVANS & WORRAL⁴² (1974), die die Biosignale spektralanalytisch verarbeiteten erhielten eine Korrelation von .85 zwischen EGG- und Kontraktionsfrequenz.

Offensichtlich bietet das Oberflächen-EGG brauchbare und interpretierbare Signale der elektrischen Magenaktivität.

Dennoch wird das EGG von einigen Faktoren beeinflusst, die für die Beurteilung bzw. Auswertung der erhaltenen Signale nicht folgenlos sind.

Der Nachteil dieser oberflächlichen Ableitungsmethode liegt in der Verzeichnung der registrierten Signale, bedingt durch eine vom Patienten mehr oder minder stark ausgeprägten Fettgewebsschicht. Je mehr Fettgewebe den Magen überlagert, desto stärker wird die Amplitude gedämpft (MARTIN & THILLIER (23), 1971).

Neben intraindividuellen Einflußgrößen zeigen sich verschiedene Störvariablen wie Atmung, Dünn- und Dickdarmaktivität, Herzaktivität und Bewegungen, welche die langsamen EGG-Fluktuationen überlagern.

Daraus entstehende Artefakte können gemildert werden durch spezielle Verstärker, deren Bandpaßcharakteristik die Dämpfung höherfrequenter Signale einerseits und die Wegfilterung langsamer Elektrodendrifts und langsamer körpereigener Fluktuationen andererseits erlaubt.

Eine andere Möglichkeit der Artefaktselektion bietet die Spektralanalyse. Sie erlaubt eine Zerlegung eines Zeitsignals in verschiedene Frequenzanteile und dadurch eine Trennung zwischen Störvariablen und dem interessierenden Magensignal, weil die Aktivitäten von benachbarten Organen, wie Herz- und Atmungsaktivität in anderen Frequenzbereichen liegen als die Magenmotilität.

Von entscheidender Wichtigkeit für die Gewinnung eines gültigen elektrischen Magensignals mit Hilfe der EGG-Ableitung ist die Elektrodenplatzierung. Streng genommen erfordert eine individuell unterschiedliche Lage des Magens und somit auch eine eigene elektrische Magenachse eine exakte individuelle Elektrodenplatzierung, die röntgenologisch erfaßt werden kann.

Dabei stellt sich aber wieder das Problem der Strahlenbelastung. Andererseits können Bewegungen die Magenlage relativ zum Ableitungspunkt verändern und es können so die Signale durch die Aktivität benachbarter Organe beeinflusst werden.

Dennoch sind Ableitungsmethoden bekannt, die ohne Röntgenkontrollaufnahmen brauchbare Signale liefern.

DAVIS et al.¹⁰ (1957) teilten das Abdomen in vier Quadranten ein und leiteten je unipolar von der Mitte eines Quadranten zu einer neutralen Extremitätenelektrode ab.

SMALLWOOD (1975) bediente sich der bipolaren Ableitung, indem er sechs Elektroden in Form einer Leiter senkrecht zur angenommenen elektrischen Magenachse anordnete.

Von der Arbeitsgruppe MARTIN (MARTIN & THILLIER (32, 33), 1971, 1972) wurde eine periphere Ableitung und die Rosettenableitung entwickelt.

Bei der peripheren Ableitung wird von einem Punkt auf dem Abdomen bipolar gegen je ein Extremitätenende abgeleitet. Die rosettenförmige Ableitungsmethode besteht darin, daß man Elektroden auf das Abdomen aufklebt und von einer Mittelelektrode in dieser sechseckförmigen Anordnung wird je bipolar gegen eine Rosettenelektrode abgeleitet.

SCHULZ et al.³⁹ (1973) stellten bei einem Vergleich der von MARTIN entwickelten Methoden fest, daß die Rosettenschreibung aussagekräftigere Kurvenverläufe bietet. Ein zusätzlicher Vorteil der Rosettenschreibung liegt darin, daß das Wissen um eine exakte und individuelle Magenlage nicht not-

wendig ist, weil durch die Form der Elektrodenplatzierung schon ein weiter Bereich des zu untersuchenden Organs erfaßt wird.

1.5.3 Magnetogastrogramm

Das Prinzip des Magnetogastrogramms (MGG) besteht darin, daß Feldstärkeänderungen als Funktion eines bewegten Magneten mit einem Magnetometer relativ zu diesem in seiner Lage fixierten Aufnahmegerät registriert werden können.

WENGER, ENGEL & CLEMENS⁴⁶ (1955) waren Pioniere auf dem Gebiet der Magnetometermethode.

Versuchspersonen schluckten einen polystyrolummantelten kleinen Stabmagnet. Aufgenommen wurde mit einem Magnetometer und die Signale wurden auf eine EGG-Verstärker- und Registriereinheit geschickt. Dabei hat sich eine Sitzposition der Versuchsperson als vorteilhafter erwiesen als eine Liegeposition. Bei sitzenden Versuchspersonen wurde wahrscheinlich deshalb häufiger eine Magenaktivität gefunden, weil der geschluckte Mikromagnet scheinbar eher in dieser Lage sich in eine der Falten des Magenschleimhautreliefs einbettet. Der Magnet läßt sich passiv von der Kontraktion der in der Mukosa liegenden Muskelschichten führen. Somit sind die durch die Aufzeichnung gewonnenen Meßwerte eine Funktion der periodischen Amplituden der peristaltischen Magenbewegungen.

Als Parameter wurde die Periodenlänge der Kontraktionsamplituden gewählt. Die registrierten Signale von Ruheperioden hielten 20,21 sec an, was einem Rhythmus von ca. 3 cpm entspricht.

Durch eine technische Verbesserung konnten EDWARDS et al.¹⁴ (1967) den geringer Signal-Rausch-Abstand erhöhen. Einerseits schirmten sie das Magnetometer mit Isolationsmaterial gegen störende Einflüsse fremder magnetinduzierender Gegen-

stände ab und andererseits verringerten sie den Abstand zwischen Bauchoberfläche der Versuchsperson und dem Magnetometer, denn die Signalstärke des Magnetfeldes ist unter sonst konstanten Bedingungen umgekehrt proportional zur dritten Potenz des Abstands. Ein magnetototer Raum wäre eine optimale Einrichtung, welche aber mit hohen Kosten verbunden ist und deshalb für die Praxis kaum realisierbar, um externe magnetische Störvariable abzuschirmen.

ENGEL & MC. FALL¹³ (1959) experimentierten mit Hunden, denen sie in der Magenwand Magneten implantierten und simultan dazu Dehnungsmeßstreifen über mehrere Wochen. Sie fanden eine übereinstimmende Frequenz mit den durch beide Methoden aufgezeichneten Signalen und dem MGG.

Auch beim Vergleich der Magenmotilitätsmessung mit den Daten der Kineradiographie von JUNGSMANN & VENNING²² (1952) mit MGG fanden WENGER et al.⁴⁶ (1955) keine auffallenden Abweichungen.

Artefakte und Störvariable des MGG entsprechen teilweise denen des EGG. Auch Signale des MGG werden von Fluktuationen benachbarter Organe überlagert. Außerdem bildet die Nichtidentifizierbarkeit der Magnetposition im gastrointestinalen Trakt ein weiteres Problem. Die Magnetlage müßte durch eine Röntgenkontrolle geklärt werden und der Magnet beispielsweise mit einem Faden fixiert werden. Aber beide Verbesserungsvorschläge sind mit Nachteilen verbunden, d.h. Strahlenbelastung und Evozierung von Brech- und Würgereizen. Die Verweildauer des Magneten im Magen kann auch nicht als Positionskriterium herangezogen werden, wegen der individuellen Magen-Darm-Passagezeit. Vielleicht bietet sich für die Praxis am ehesten als Entscheidungskriterium für die Magnetposition die Frequenz an, die beim Magen ca. 3 cpm und beim Duodenum ca. 12 cpm beträgt.

Mit Hilfe des MGG scheint dennoch eine recht zuverlässige Magenmotilitätsmessung möglich zu sein. Hervorzuheben ist

noch, daß keine Motilitätsveränderungen durch die Methode selbst zu erwarten sind, wie das z.B. bei der Ballonmethode der Fall ist, sofern der Magnet nicht mit Faden fixiert wird.

1.5.4 Spektrale Kombinationsgastrographie

Wie unter 1.5.2 und 1.5.3 beschrieben, sind beide Gastrogramme, sowohl EGG als auch MGG mit Nachteilen verbunden.

Nachteilig für das EGG wirkt sich aus, daß nicht jede elektrische Aktivität eine mechanische Kontraktion bewirkt. Für das MGG stellt sich die Überlagerung von Atmungs-, Herz- und Colonbewegungen als Nachteil heraus.

Eine Optimierung der Methode zur Ableitung von Magensignalen bietet die spektrale Kombinationsgastrographie.

Durch Korrelation beider Methoden EGG und MGG läßt sich das Ergebnis einer Messung von echten Kontraktionsbewegungen verbessern, weil Aktivitäten, die nicht mit mechanischen Ereignissen korreliert sind, eliminiert werden. Allorhythmische Störanteile, wie z.B. die Atmung, werden von rhythmischen Magenaktivitäten weggefiltert.

Durch Kreuzkorrelationsfunktionen (vgl. 2.5.3 Kreuzkorrelationsfunktionen) werden diejenigen Komponenten ermittelt, welche sich in zwei verschiedenen Kanalaufzeichnungen gleichsinnig verändern.

Im vorliegenden Experiment wird die spektrale Kombinationsgastrographie zur Erfassung der Magenmotilität angewendet.

1.6 Entwicklung von Buscopan

Die sogenannten neurotrophen Spasmolytika mit ihren Hauptvertretern Atropin und Skopolamin haben in der ärztlichen Praxis wegen ihrer Nebenwirkungen (Hemmung von Speichel- und Schweißsekretion, Tachykardie, Pupillenerweiterung mit Lichtscheu und Akkomodationslähmung) nicht alle Wünsche befriedigen können.

Im Laufe der Jahre ist eine Reihe von spasmolytisch wirksamen Körpern beschrieben worden, bei denen das Verhältnis von Spasmolyse (= Hauptwirkung) zur Speichelsekretions-, Herz- und Pupillenwirkung (= Nebenwirkung) günstiger als beim Atropin und Skopolamin liegen soll.

Diese Verbesserung ist aber meist mit einem Verlust an spezifischer "neurotroper" und mit einem verstärkten Auftreten von unspezifischer "muskulotroper" Wirkung erkauft worden, so daß einerseits die gezielte Wirkung der Atropin-Skopolamin-Gruppe auf das vagale System verloren ging und nun die Effekte einer generalisierten Papaverin-ähnlichen Spasmolyse in Erscheinung traten und andererseits Dosen erforderlich waren, die um einige Zehnerpotenzen höher lagen als die des Atropin oder Skopolamin (WICK (48), 1951).

In der Absicht, auf anderen Wegen zu einem befriedigenden Spasmolytikum zu kommen, wurden in den Laboratorien der Firma C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein, eine Reihe quaternärer Ammoniumverbindungen des Skopolamins hergestellt und pharmakologisch geprüft.

Auf eine Zusammenfassung dieser Prüfung wird etwas später eingegangen (vgl. 1.7 Pharmakologie des Buscopan).

Zunächst seien die wichtigsten Stoffe vorgestellt, von denen die Entwicklung des Buscopan seinen Ursprung nahm:

Atropin, ein Alkaloid, vorwiegend aus der Tollkirsche gewonnen, hemmt die Wirkung des am parasympathischen Nerven-

ende freigesetzten oder injizierten Azetylcholin auf das Erfolgsorgan rein kompetitiv. Es besitzt wie Azetylcholin hohe Affinität zum Rezeptor, ohne selbst den Rezeptor zu erregen. Es zeigt daher keine "intrinsic activity". Entsprechend dem Wirkmechanismus werden alle muskarinartigen Azetylcholinwirkungen abgeschwächt, wobei das Ausmaß dieser Hemmung nicht an allen Organen gleich ist.

Wirkung auf Drüsen: Meistens ist als erste Wirkung die Hemmung von Speichel- und Schweißsekretion zu registrieren, Reduktion der Schleimsekretion in Nase, Rachen und Bronchien, Magensekretion erst nach hohen Dosen vermindert (mindest. 1 mg).

am Auge: Nach größeren Dosen wird die Akkomodation durch Lähmung des Muskulus ciliaris aufgehoben, infolge der gleichzeitig oder etwas später eintretenden Lähmung des Musculus sphincter pupillae wird die Pupille erweitert. Dadurch kommt es zur Photophobie und bei Glaukom-Patienten (nicht bei Normalen) zu einer gefährlichen Erhöhung des Augeninnendrucks, weil der Kammerwasserabfluß durch den Schlemm'schen Kanal verlegt wird.

auf den Kreislauf: Durch die Ausschaltung des Herzvagus, für die allerdings Dosen von 1-2 mg s.c. oder i.v. nötig sind, wird die Gefahr eines reflektorischen Herzstillstands ausgeschaltet. Steigerung der Herzfrequenz auf ca. 150/Min.

auf die glatte Muskulatur: Der Tonus des Magen-Darm-Kanal und der Gallen- und Harnwege wird schon früher vermindert als die Motilität; dies gilt besonders für spastische Zustände.

Zur Lösung von Spasmen sind immer Dosen erforderlich, die unangenehme Nebenwirkungen auf Speichelsekretion, Auge und Herz haben.

Skopolamin (Hyoscin) wirkt auf vegetative Organe qualitativ genau wie Atropin, quantitativ sind die Unterschiede zum Teil beträchtlich. Während die Wirkung auf das Auge und

die Speichelsekretion stärker sind als nach gleichen Dosen Atropin, hat Skopolamin auf die Herzfrequenz meist nur eine schwache Wirkung, ebenso auf die Funktion der Bauchorgane. Am ZNS stehen im Gegensatz zu Atropin die dämpfenden Wirkungen im Vordergrund.

Papaverin, ein Spasmolytikum, wirkt erschlaffend auf den glatten Muskel, unabhängig von seiner vegetativen Innervation. Eine therapeutische Anwendung ist immer dann angezeigt, wenn Tonuserhöhungen der glatten Muskulatur vorliegen, wie Krampff Zustände im Magen-Darm-Kanal.

Ganglienblockierende Substanzen blockieren spezifisch die Reizübertragung in den Synapsen der vegetativen Ganglien.

Da in allen Ganglien die Übertragungen cholinerg erfolgen, werden dadurch zwangsläufig gleichzeitig das sympathische wie auch das parasympathische System blockiert (vgl. 1.3 Vegetative Einflüsse auf die Magenmotilität).

Die Nicotin-Rezeptoren bedürfen einer höheren Azetylcholin-konzentration, um erregt zu werden als die Muscarin-Rezeptoren.

Nicotin zeigt in kleinen Dosen durch Depolarisation ganglienerregende Wirkung wie Azetylcholin. Da sich das Nebennierenmark wie eine ganglionäre Struktur verhält, setzt Nicotin dort Katecholamine frei. Nicotin in größeren Dosen blockiert nach anfänglicher Erregung sehr schnell die ganglionäre Übertragung.

Die Allgemeinwirkungen von Nicotin sind wegen der Mischung von erregenden und lähmenden Wirkungen auf vegetative Ganglien so ungleichmäßig, daß diese Substanz als Ganglienblocker für die Therapie nicht in Betracht kommt.

Tetraäthylammonium ist die einfachste Substanz, die im Ex-

periment ganglionär erregend wirkt und denselben Wirkcharakter besitzt wie Nicotin.

Werden schrittweise die einzelnen Methylgruppen durch Äthylgruppen ersetzt, so geht die ganglienerregende Wirkung mehr und mehr verloren. Tetraäthylammonium ist eine rein ganglienblockierende, d.h. membranstabilisierende Substanz.

Die Ganglioplegika sind mit einigen Muskelrelaxantien chemisch und pharmakologisch verwandt. Auch die Muskelrelaxantien haben in großen Dosen ganglioplegische Wirkung. Die Substanzen beider Gruppen reagieren mit Azetylcholin-Rezeptoren, ohne daß eine Depolarisation eintritt (fehlende "intrinsic activity"). Der Rezeptor ist damit blockiert und die Transmittersubstanz wirkungslos geworden. Alle Ganglienblocker enthalten einen "kationischen Kopf", der vom vierbindigen Stickstoff gebildet wird.

Ganglienblockierende Wirkungen am parasympathischen System: Der Tonus der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Kanals, der Gallenblase und der abführenden Harnwege wird herabgesetzt. Entsprechende Miktionsstörungen wurden besonders bei bestehender Prostatahypertrophie beobachtet.

Mydriasis und Akkomodationsstörungen, reduzierte Speichelsekretion treten auf; die gleichzeitige Hemmung der Schweißsekretion beruht dagegen auf Blockierung sympathischer Ganglien.

Als Ergebnis der Entwicklung eines geeigneten Spasmolytikums ist ein chemischer Körper entstanden, der durch eine Quaternisierung des Skopolamin-Stickstoffs und Einführung eines Butylradikals die klassische Blockadewirkung des Atropins und des Skopolamins gegenüber den muskarinähnlichen Azetylcholin-Wirkungen an muskulo-glandulären Effektorsystemen nur noch in Andeutungen besitzt (WICK (48), 1951).

Zur pharmakologischen Differenzierung der Substanzen Atropin und Buscopan dient ihr verschiedener Angriffspunkt.

Die reinen Ganglienblocker zeichnen sich aus, daß sie hemmend auf die durch Azetylcholin vermittelte Erregungsübertragung in den autonomen Schaltstellen des vegetativen Systems einwirken, und zwar im Sinne der Unterdrückung der nicotin-ähnlichen Azetylcholinkomponente. Bei den vorwiegend parasympholytischen Substanzen, zu denen auch das Atropin gehört, liegt der Hauptangriffspunkt an den Endstufen im Sinne einer Hemmung der muskarinähnlichen Komponente der Azetylcholinwirkung (REINECKE (35), 1953).

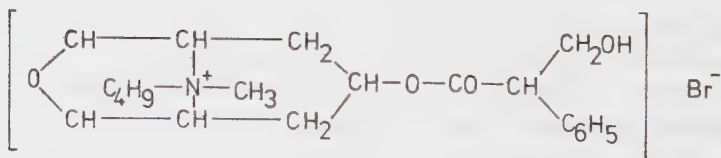
Hoch dosiert vermögen diese Präparate jedoch auch die intraganglionäre Erregungsübertragung zu hemmen (BEIN, GROSS, SCHULTER und TRIPOD (4), 1952).

Buscopan gehört nach WICK in die Gruppe der Ganglienblocker. Andere Autoren (BEIN, GROSS, SCHULTER und TRIPOD) ordnen es in die Reihe der vorwiegenden Parasympatholytika mit möglichem ganglienblockierenden Effekt in quantitativer Abhängigkeit ein.

1.7 Pharmakologie des Buscopan

Bei der pharmakologischen Prüfung neun verschiedener quaternärer Ammoniumverbindungen des Skopolamins wurde in dem Hyoscin-n-butyl-bromid (= Buscopan) ein Derivat mit guter spasmolytischer Fähigkeit gefunden (WICK (48), 1951).

Konstitution des Moleküls Hyoscin-n-Butylbromid (= Buscopan):



Im folgenden seien aus der experimentellen Prüfung der Wirksamkeit von Buscopan im Vergleich zum Atropin einzelne Daten kurz angeführt (WICK (48), 1951).

Am Darm: Lösen des Pilokarpinospasmus in fast gleicher Dosis wie Atropin bei etwas kürzerem Effekt.

Am Hundedarm in situ hat Buscopan bei doppelter Dosis Atropinwirksamkeit. Eine durch kleine Azetylcholingaben erzeugte Tonuserhöhung ist durch Buscopan nicht aufzuheben. Buscopan ist hier 50 - 500 mal schwächer als Atropin.

Unter Buscopanwirkung wird eine elektrische Vagusreizung unwirksam. Diesen Effekt kennt man von Atropin nicht.

Bronchialmuskulatur: Beim Pilokarpinospasmus ist Buscopan gleich wirksam wie Adrenalin bei 2 - 5 mal längerer Wirkungs-dauer.

Speicheldrüsen: Nach Pilokarpinreiz ist Buscopan 50 mal weniger wirksam als Atropin.

Schweißdrüsen: Die schweißhemmende Wirkung ist rund 1.000 mal schwächer als die des Atropins.

Auge: An der Pupillenreaktion der Maus gemessen ist Buscopan mindestens 500 mal schwächer als Atropin.

Herz: Um beim Hund die gleiche Pulssteigerung zu erzielen wie beim Atropin, muß die ca. 30 fache Menge aufgewendet werden.

Zentrale Wirkung: Auch in größeren Dosen (2,5 - 30 mg/kg) wirkt Buscopan im Gegensatz zum Skopolamin bei der weißen Maus beruhigend.

Atmung, Blutdruck und Blutzucker zeigen bei den gebräuchlichen Dosen keine besonderen Änderungen.

Die curareähnliche Wirkung, typisch für quaternäre Ammonium-basen ist rund 5 mal größer als die des Atropin.

Toxizität: Mittlere letale Dosis subcutan bei der weißen Maus 300 mg/kg, peroral 3.000 mg/kg.

Nach WICK hat die pharmakologische Prüfung gezeigt, daß die entstandene quaternäre Ammoniumbase Buscopan einerseits nur noch wenig Blockade gegenüber der muscarinartigen Azetylcholinwirkung zeigt. Vielmehr liegt hier ein Nikotinantagonist vor (HARDT & HOTOVY (17), 1950).

Andererseits hat die neue Verbindung durch die Quaternisierung des Skopolamin-Stickstoffs auch keinerlei Zuwachs an papaverinähnlicher "muskulotroper" Spasmolysewirkung erhalten, welche sonst schnell bei Variationen des Atropin-Skopolamin-Modelle und bei anderen spasmolytischen Estern auftritt.

Vielleicht läßt sich die auffallende Wirkung des Buscopan noch am einfachsten erklären, wenn man annimmt, daß durch die chemische Abwandlung eine Nebenwirkung des Atropins, die nach bisheriger Auffassung keine oder nur eine ganz untergeordnete Rolle gespielt hat, nach neueren Befunden aber nicht zu übersehen ist, nämlich die Hemmung der cholinergischen Erregungsübertragung in den Nerv-Nerv-Synapsen des vegetativen Nervensystems, zur Hauptwirkung geworden ist (WICK (48), 1951).

Eine andere Nebenwirkung des Atropins, die in hohen Dosen in Erscheinung tretende Curarewirkung des Atropins ist bei Buscopan gleichfalls wesentlich verstärkt.

Offenbar spielt die Gesamtanordnung im Molekül und auch die optische Aktivität die Hauptrolle.

Mit Buscopan liegt nicht mehr ein Mitglied der Atropin-Skopolamingruppe, sondern ein Repräsentant der Ganglienblocker vor (WICK (48), 1951). Den bisher wichtigsten Vertreter dieser Körperklasse, das Tetraäthylammonium, übertrifft es nicht nur um einige Zehnerpotenzen an geringerer Dosierung, sondern besonders noch in der Wirkung auf die vagalen Ganglien, ohne jedoch seine blockierende Wirkung auf die sympathischen Gefäßganglien verloren zu haben. Aus der Ganglienblockade mag auch die Tatsache erklärt werden, daß Buscopan besonders auf die Organe einwirkt, die intramural selbständige Nervenplexus besitzen und wie z.B. der Magen rhythmische Eigenbewegungen vollführen.

Interessant erscheint noch, daß die Wirkung des Buscopans auf den Muskeltonus gering ist, während die Beeinflussung der rhythmischen Bewegungen ganz im Vordergrund steht.

Die klinische Brauchbarkeit von Buscopan wurde von internistischer Seite (HEINKEL (18), 1951) eingehend untersucht und bestätigt. Es wurden die Wirkungen des Buscopan am Magen-Darm-Trakt gesunder Personen untersucht. Nach i.v. Injektion von mehr als 10 mg ist am Magen röntgenologisch mittels der Bariumkontrastdarstellung das Sistieren jeglicher Peristaltik darstellbar mit geringem initialen Tonusverlust. Entsprechend dieser Erscheinung fehlt die Entleerung. Es tritt die als "Sympathikusmagen" beschriebene Magenform (KLEE (25), 1927) auf. Ein bedeutender Tonusverlust konnte nicht festgestellt werden, ebenso waren größere Schleimhautveränderungen nach der Applikation nicht nachweisbar. Das subjektive Gefühl während dieser Zeit ist mit einer unbedeutenden "Schwere im Magen" anzugeben. Die Möglichkeit einer zerebralen Ischämie, die ähnliche Zustandsbilder der Magenmotilität erzeugt (KLEE (25), 1927), wurde durch langsame Injektion im Liegen ausgeschaltet, so daß keine unerwünschten Kreislaufreaktionen auftraten.

Der Zeitraum der motorischen Ruhe ist von der Dosis abhängig und ist bei den einzelnen Untersuchungen etwas differierend. Die Applikation von 20 mg Buscopan führt zu einer 25 Min. andauernden motorischen Ruhe, bei 15 mg besteht Aperistaltik für 10-13 Minuten. Ein halb gefüllter Bulbus bleibt über diesen Zeitraum gleich und zeigt keine Entleerungstendenz. Nach Abklingen der Wirkung steigt die Peristaltik allmählich. Anfänglich frustrane peristaltische Wellen verstärken sich langsam und bedingen nach kurzer Zeit normale Entleerungsschübe.

Die Verträglichkeit des Präparats war gut und die Injektion verursachte am Ort des Einstichs keine Beschwerden. Eine Kumulation oder Gewöhnung konnte, auch bei erforderlicher längerer Verabreichung nicht beobachtet werden.

Röntgenologische Magenuntersuchungen von REINECKE³⁵ (1953) mittels Flächenkymographie haben einen starken motilitäts-hemmenden Effekt auf den Magen durch Buscopan verdeutlicht.

Bei sechs magengesunden Versuchspersonen wurden 3 mal die Dosis von 10 mg und 3 mal die Dosis von 20 mg appliziert. In allen Fällen kam es zu einer starken Hemmung der Peristaltik, wobei abhängig von der Dosis die stärkste Bewegungshemmung bei den drei mit 20 mg behandelten Versuchspersonen gesehen wurde. Die Hemmwirkung trat sehr rasch ein und wurde 4 - 5 Min. nach Injektion kymographisch registriert. Nach 30 Min. war die Peristaltik schon wieder kräftiger. Während bei kleineren Dosen von 10 mg ein nur unerheblicher Tonusverlust eintrat, kam es bei der Applikation von 20 mg zu einer etwa 30 - 40 Min. anhaltenden bedeutenden Erschlaffung des Magens.

HOLLE & HART¹⁹ (1953) stellten drei klinisch-experimentelle Untersuchungen an, um die Indikation für den Gebrauch von Buscopan in der Chirurgie herauszustellen.

Bei einem dieser Versuche handelte es sich um einen Ulkus-rezidivträger. Das Rezidiv war 3 Jahre p.o. nach BILLROTH II am Magenstumpf aufgetreten und röntgenologisch einwandfrei nachweisbar. Bei diesem Patienten war von vornherein ein gesteigerter Kontraktionsablauf und eine erhöhte Tonuslage der Magenwand feststellbar. Die Kontraktionen waren unkoordiniert und bizarr; die Ausschläge größer als beim gesunden Magen. Eine Gabe von 20 mg Buscopan i.v. blockierte sofort die gesteigerte vegetative Funktion. Kurz nach Injektion fehlte jegliche rhythmische Bewegung. Der Muskeltonus sank weiter unter das Ausgangsniveau. Die Wirkungsdauer betrug ca. 50 Minuten. Nach dieser Zeit vollkommener motorischer Ruhe setzten ziemlich plötzlich wieder verstärkte, heftige Kontraktionen ein. Eine regelmäßig auftretende leichte Steigerung der Pulsfrequenz wurde vom Patienten nicht bemerkt. Subjektiv empfunden wurde eine leichte Akkomodationsschwäche.

1.8 Fragestellung und Hypothesen

In der vorliegenden Untersuchung soll experimentell die Beeinflussung von Buscopan auf die Magenmotilität bei gesunden Versuchspersonen erprobt werden (vgl. 2.7 Versuchsplan).

Durch das 2 x 3 - faktorielle Design des Versuchsaufbaus und die Art der Meßtechnik sollen im wesentlichen drei Fragen beantwortet werden.

1. Wie wirkt sich Buscopan auf die Magenmotilität aus?
2. Welchen Einfluß üben unterschiedliche Belastungsniveaus, in denen sich die Versuchspersonen während der drei Versuchsphasen (R_1 - CP - R_2) befinden, auf die Magenmotilität aus?
3. Wie unterscheidet sich die Magenmotilität in der Verum- und Placebogruppe bezüglich der Phasenfolge R_1 - CP - R_2 ?

ad 1): Nachdem Magenmotilitätsstörungen seit ca. 30 Jahren mit Buscopan erfolgreich bekämpft werden, ist anzunehmen, daß Buscopan auch in diesem Versuch wirkt, d.h. die Stärke der peristaltischen Kontraktionen sollten durch Buscopan reduziert werden.

ad 2): Wie unter 1.4 (S. 12) beschrieben, ist das vegetative Nervensystem psychisch beeinflusbar. Unterschiedliche Belastungsphasen (Entspannung - Streß - Entspannung) während des Versuchsablaufs lassen ein differenziertes Reaktionsverhalten der Magenmotilität erwarten, sowohl bezogen auf eine Versuchsperson als auch auf den Vergleich mehrerer Versuchspersonen.

Der Coldpressor-Test als vegetativer Standardtest müßte zu einer erhöhten Magenmotilität führen (vgl. LOVALLO (31), 1975). Die peristaltische Aktivität wird vermutlich während der ersten Ruhephase niedrig, in der Streßphase deutlich erhöht sein und in der zweiten Ruhephase wieder absinken. Dabei kann sich die Wirkung des Cold-Pressor noch auf die

zweite Ruhephase auswirken, so daß die Aktivität nicht mehr ganz den Ausgangswert der ersten Ruhephase erreicht.

ad 3): Es ist zu erwarten, daß die Leistung in der Cold-pressor-Phase unter Verum gegenüber Placebo reduziert sein wird, wenn man annimmt, daß Buscopan selektiv die vegetativen Auswirkungen des Cold-Pressor dämpft.

2. Methodik

2.1 Versuchspersonen

Am Versuch nahmen 30 männliche Versuchspersonen im Alter von 13 bis 33 Jahren teil. Der Altersdurchschnitt betrug 26 Jahre.

Alter in Jahren			
< 22	23 - 26	27 - 30	> 30
3	16	8	3

Beruf		
Schüler	Studenten	Berufstätige
2	25	3

Tab. 1 Demographische Daten der Versuchspersonen

Die Versuchspersonen wurden zum Teil über Anschläge an der Universität München - mit Hinweis auf finanzielle Vergütung - gebeten, an einem pharmakologischen Experiment teilzunehmen. Andere Versuchsteilnehmer meldeten sich aus dem Mitarbeiterkreis der psychologischen Abteilung des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie München und aus meinem Bekanntenkreis.

Den Teilnehmern wurde vor der Vergabe des Versuchstermins Informationen erteilt über die Dauer der Untersuchung, daß sie nüchtern zum Versuch erscheinen sollen, daß ihnen intra-venös ein Spasmolytikum (1 ml Buscopan-Lösung*) ge-

*) 1 ml Buscopan-Lösung enthielt 20 mg Hyoscin-N-butylbromid

spritzt werde, daß ihnen Elektroden auf die Bauchoberfläche geklebt werden und sie einen Fuß für 3 mal 30 sec in Eiswasser tauchen müßten.

An der Untersuchung durften nur Personen ohne Magenbeschwerden teilnehmen. Eine Routinebefragung nach möglichen gastrointestinalen Beschwerden ergab, daß eine Versuchsperson vor 3 Jahren 2 Ulcus ventriculi in der Antrumgegend hatte, die seit mehr als 2 Jahren abgeheilt waren. Eine Versuchsperson hatte vor 7 Jahren, eine andere Versuchsperson vor einem Jahr leichte Gastritis. Beide Versuchspersonen waren aber seit geraumer Zeit beschwerdefrei.

2.2 Apparatur

Die Versuchsdurchführung fand in der Chirurgischen Poliklinik der Universität München, Pettenkoferstraße 8a, statt.

2.2.1 Steuerung des Versuchsablaufs

Alle Instruktionen an die Versuchspersonen waren auf ein UHER-Tonbandgerät aufgenommen. Die wörtliche Wiedergabe dieses Textes ist der Anhang Nr. 1 auf Seite 82 zu entnehmen. Durch diese Maßnahme wurden unkontrollierte Störfaktoren wie Versuchsleitereffekte und zeitliche Verschiebungen während der Zeit der Magensignalaufzeichnungen auf ein Minimum reduziert.

2.2.2 Registriersystem

Die Versuchsdauer betrug 30 Minuten. Über diese Zeitspanne hinweg wurden fortlaufend sieben physiologische Variable auf einem 7-Kanal-Analogbandspeicher der Fa. Philips aufgezeichnet. Synchron konnten auf einem 2-Kanal-Kompensations-

schreiber je nach Wahl zwei der 7 Kanäle mitgeschrieben und visuell verfolgt werden.

Eine erste Vorverstärkung der Magensignale bewerkstelligte ein Vorverstärker, der in unmittelbarer Nähe der Versuchspersonen angebracht war. Weiterhin verstärkte ein 16-kanaliges Gleichspannungsverteilersystem der Firma Langer (Frequenzgang von DC 2 kHz, Bandpaß-Filtereinstellung 0,001-0,03 Hz) die Signale. Auf einem 7-Kanal-Analogbandspeicher der Fa. Philips im Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, konnten nun die auf Magnetband gespeicherten 7 Kanäle über einen Beckmann-8-Kanal-Polygraphen mit einer Papiervorschubgeschwindigkeit von 36 mm/Min. (= 0,6 mm/sec) ausgeschrieben werden (vgl. Abb. 2 S. 36 Ausschrieb des Beckmann-8-Kanal-Polygraphen).

Nach Digitalisierung durch den PDP 8/e Prozeßrechner wurden die Werte auf Digitalbänder gespeichert.

2.3 Physiologische Aufzeichnungen

2.3.1 Elektrogastrogramm

Für die Aufzeichnung von Elektrogastrogrammen waren Elektroden nötig, die auf der Bauchoberfläche der Versuchsperson geklebt wurden. In dieser Untersuchung wurden Silber-Silberchlorid-EKG-Einmalelektroden (HEWLETT-Packard) für Kinder verwendet. Mit Isopropanol wurde zunächst die Bauchoberfläche gereinigt. Nach Verdunsten des Alkohols wurde noch Beckmann-Elektrodenpaste in gleichmäßig dünner Schicht auf die Haut aufgetragen, wodurch die elektrische Leitfähigkeit zwischen Hautoberfläche und Elektroden verbessert werden sollte. Die Elektrodenanordnung entsprach einer Modifikation der von MARTIN et al. (vgl. Abb. 3 S. 37) vorgeschlagenen Rosettenbeschreibung. Je nach Konstitutionstyp der Versuchsperson variierte die Größe des Sechsecks,

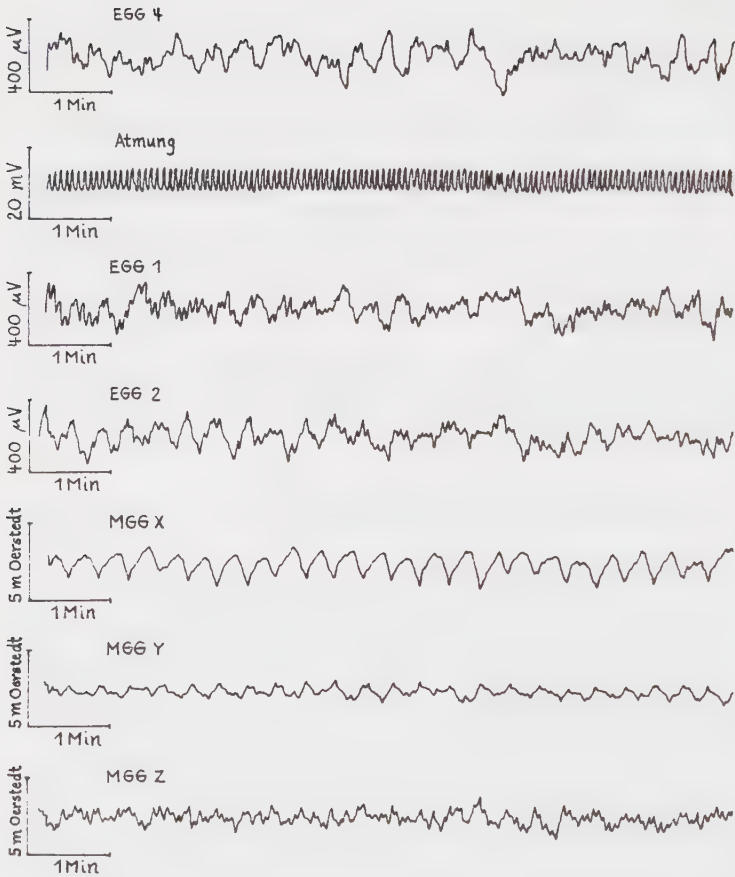


Abb. 2 Ausschrieb des Beckmann-8-Kanal-Polygraphen
(Auszug aus der 1. Ruhephase der Versuchsperson Nr.23)
Besonders deutlich ist der 3-pro-Minuten-Rhythmus dem
MGG X zu entnehmen

da das Ausmaß dieser Form von der skeletalen Anatomie der Versuchsperson abhängig war. Maßgebend für die Sechseckgröße war ausschließlich die Steilheit des Rippenbogens. Der 1. Konstruktionspunkt lag direkt unter dem Sternumende. Der 2. Punkt lag dort, wo sich der Strahl, der seinen Ursprung im 1. Punkt hatte und einen Winkel mit der Körpersymmetrieachse von 60 Grad bildete, sich mit dem Rippenbogen schnitt. Die geradlinige Verbindung beider Punkte ergab eine Seite des Sechsecks. Der Konstruktionspunkt für die Mittelelektrode lag als 3. Punkt des gleichseitigen Dreiecks unterhalb des 1. Punktes auf der Körpersymmetrieachse. Wie aus Abb. 5. hervorgeht, lag Elektrode Nr. 1 auf dem Rippenbogen, Nr. 2 senkrecht unter Nr. 1 im Abstand der Sechseck-Seitenlänge, Nr. 3 senkrecht unter der Mittelelektrode, Nr. 4 lag symmetrisch zu Nr. 2 um die Körpersymmetrieachse gespiegelt. Eine Erdelektrode wurde über dem linken Hüftknochen angebracht.

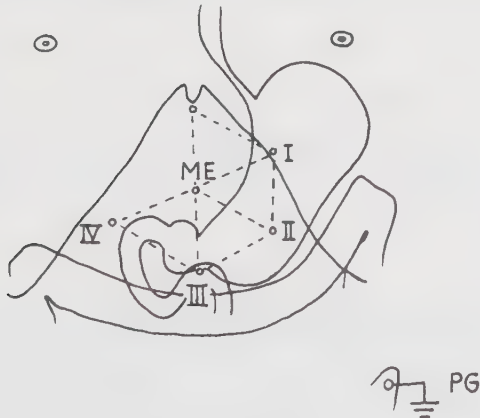


Abb. 3 Elektrodenorte 1 - 4 für das Elektrogastrogramm
ME = Mittelelektrode
PG = "patient ground" (Erdelektrode)

Diese Elektrodenanordnung erlaubte vier verschiedene bipolare Ableitungen; jeweils zwischen der Mittelelektrode und einer der Halbkreiselektroden.

2.3.2 Magnetogastrogramm

Bedingung für eine magnetogastrographische Registrierung von mechanischen Magenaktivitäten war, daß die Versuchsperson vor Untersuchungsbeginn einen teflummantelten kleinen Stabmagnet schluckte. Der Magnet wurde vor Verabreichung aus hygienischen Gründen ausgekocht. Ein 3-Achsen-flux-gate-Magnetometer hoher Empfindlichkeit (10^{-8} /240 mG) zeichnete in drei Raumrichtungen die durch den bewegten Stabmagneten verursachten Magnetfeldänderungen auf. Die hohe Verstärkung der drei erhaltenen Magensignale (MGG X, Y, Z) bewerkstelligte ein Spezialverstärker (Sonderanfertigung der Fa. Langer), nachdem er das Frequenzband zwischen 0,01 - 0,3 Hz herausgefiltert hatte.

2.3.3 Nasenthermistor

Ein Beckmann-Thermistorfühler, der in der linken Nasenöffnung durch einen Adapter fixiert wurde, registrierte die Atmung.

2.4 Allgemeiner Versuchsaufbau

Aus. Abb. 4 S. 40 geht die gesamte Versuchsanordnung hervor. Abb. 5 S. 41 zeigt den Apparatenaufbau.

Während des Versuchsablaufs wurden die Instruktionen nur über ein Tonband gegeben. Mit der Versuchsperson wurde nicht mehr gesprochen und Nebengeräusche möglichst vermieden.

2.5 Primäre Biosignalverarbeitung

2.5.1 Spektralanalyse

Wie in der Einleitung (vgl. 1.5.4 Spektrale Kombinationsgastrographie, S. 21) erwähnt, werden EGG- und MGG-Signale von Störvariablen überlagert. Die Spektralanalyse* erlaubt eine "Entstörung" der Signalaufzeichnungen, die u.a. besonders stark durch die Atmung beeinträchtigt werden.

Das Prinzip der Spektralanalyse besteht darin, daß ein gegebenes Zeitsignal in verschiedene Frequenzanteile zerlegt wird. Die Aktivität der Magenmotilität umfaßt einen anderen Frequenzbereich als die von Herz, Atmung und Colon. Dadurch wird eine Selektion der Magenmotilitätsfrequenz und deren entsprechender Leistung** erreicht.

Das Leistungsspektrum wurde jeweils für eine 10-Minuten-Phase berechnet. Ausgewählte Suchfenster ermöglichten bei der Auswertung das Auffinden von Leistungsmaxima innerhalb einzelner Spektren. (Auf S. 39 unten ist auf die detaillierte Darstellung des Verfahrens verwiesen.)

*) Die Leistungsspektren wurden mit einem am MPIP entwickelten Programmpaket berechnet (Programmautor Dr. Ben Dawson, M.I.T., Cambridge, Mass., 1978; Modifikation von W.Gless und H.Brüchle)

**) Die Leistung ist proportional dem Amplitudenquadrat. Daraus ergibt sich, daß der dekadische Logarithmus der Leistung direkt proportional ist dem dekadischen Logarithmus der Amplitude.

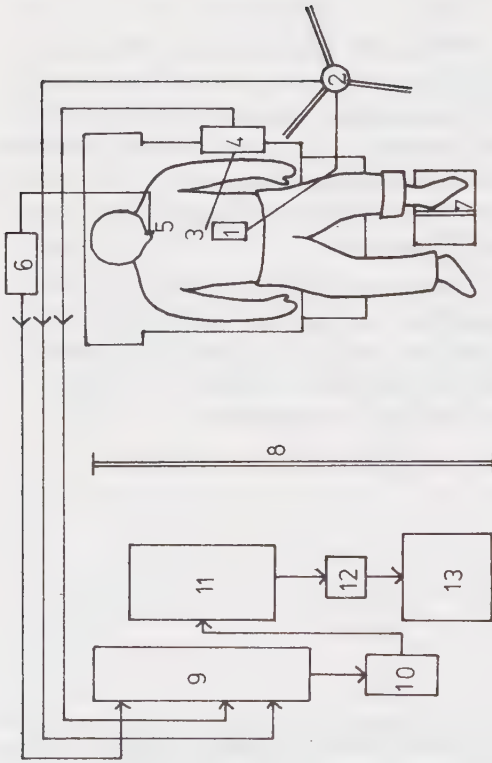


Abb. 4 Versuchsanordnung

1	Magnetometer	6	Meßbrücke für Thermistorfühler	10	Verteiler
2	Magnetometerstativ	7	Eiswasser	11	7-Kanal-Analogbandspeicher
3	EGG-Elektroden	8	Spanische Wand	12	Kanalwähler
4	EGG-Vorverstärker	9	Endverstärker	13	Kompensations-schreiber
5	Nasenthermistor				

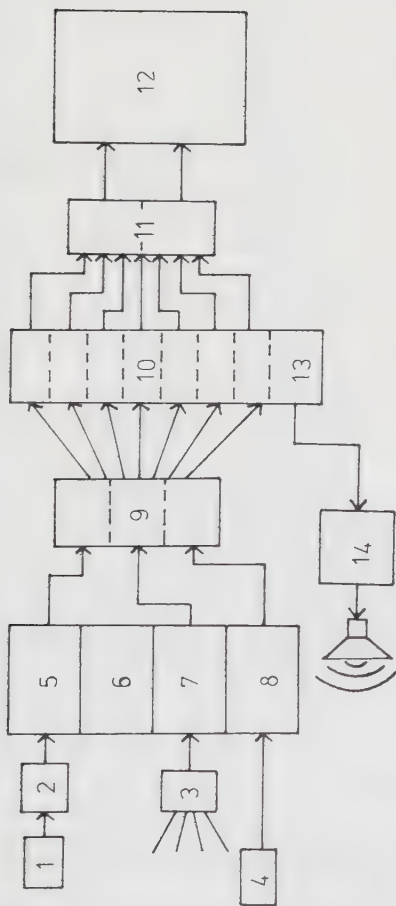


Abb. 5 Apparat

1	Atmungsthermistor	5-8	Einschübe für Endverstärker	11	Kanalwähler
2	Meßbrücke für Thermistor	9	Verteiler	12	Kompensations-schreiber
3	EGG-Verstärker	10	7-Kanal-Analog-bandspeicher	13	Tonspur
4	Magnetometer			14	Steuertonband-gerät

2.5.2 Parametrisierung der Leistungsspektren

Wegen komplizierter und uneinheitlicher relativer Maxima in den Spektren wurden für die Auswahl der relativen Maxima Regeln aufgestellt (vgl. Abb. 6 S. 43).

- Regel 1: Die Auswertungsbreite des Spektrums liegt zwischen BIN^{*} 14 und 48. Das höchste relative Maximum innerhalb dieses Raums wird als "schnelle" Komponente = f_o^{**} interpretiert.
(Ausnahme: liegen innerhalb des Suchfensters von BIN 14 - 48 zwei markante Berge, und ist das relative Maximum des linken Berges größer als das des rechten Berges, so beginnt das Suchfenster für die Auffindung von f_o bei BIN 20).
- Regel 2: Eine Überschreitung der Fenstergrößen bis ± 2 BINs wird toleriert.
- Regel 3: Ist vor f_o eindeutig ein relatives Maximum zu sehen, so geht es als langsame Komponente = f_u in die Auswertung ein.
- Regel 4: Ist eine Klassifizierung eines relativen Maximums nach Regel 1 und 3 nicht möglich, so wird BIN 25 als Slow-Wave-Mittelwert herangezogen.
- Regel 5: Jeweils das höchste relative Maximum im Spektrum - unabhängig von BIN-Zahlen - wird als f_{abs} interpretiert.

*) Das Spektrum wurde in 1.024 "Frequenzklassen" = BINs unterteilt. Die Klassenbreite eines BIN entsprach einer Frequenz von 1,7756 mHz.

**) f_o = schnelle Frequenzkomponente (entspricht der Electrical Control Activity und ist identisch mit dem Slow-Wave-Rhythmus, er liegt bei 3/Min.)

f_u = langsame Frequenzkomponente (bei ca. 1/Min.)

f_{abs} = absolute Frequenz

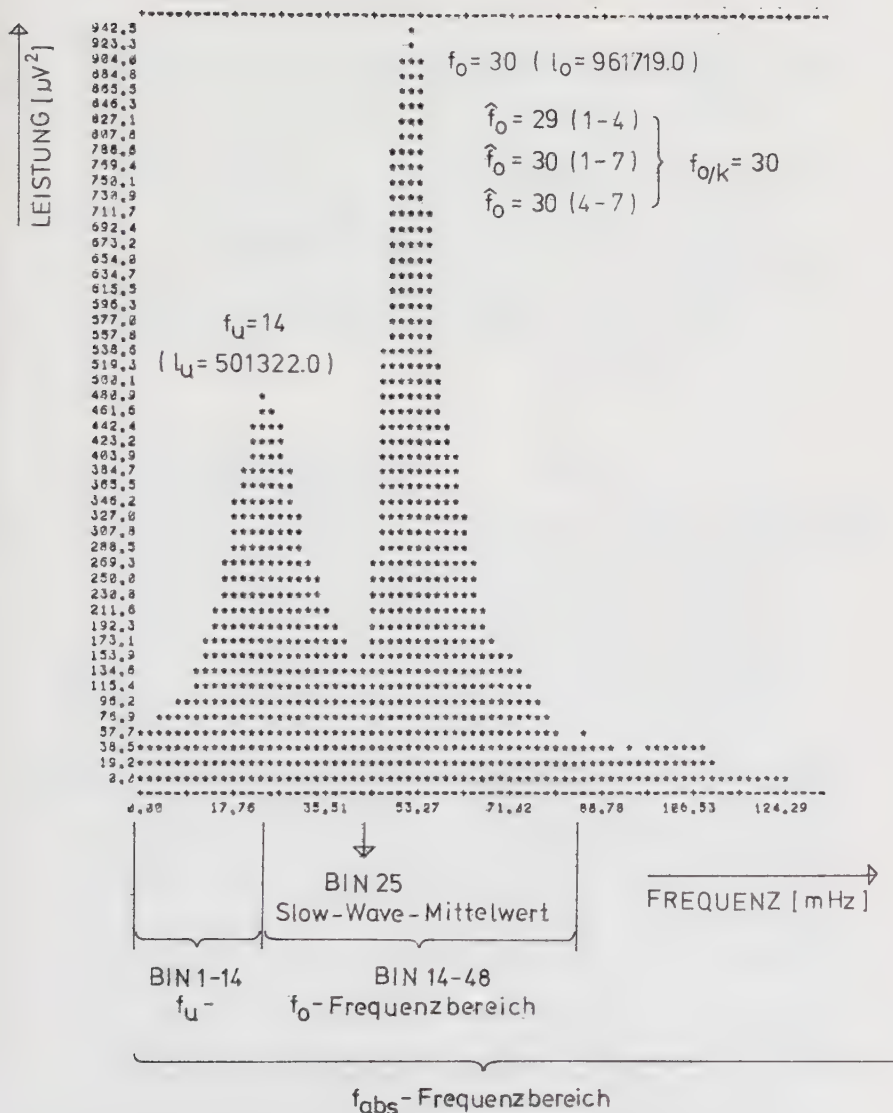


Abb. 6 Parametrisierung des Leistungsspektrums
(Histogramm: EGG 4 der Versuchsperson Nr. 5
1. Ruhephase)

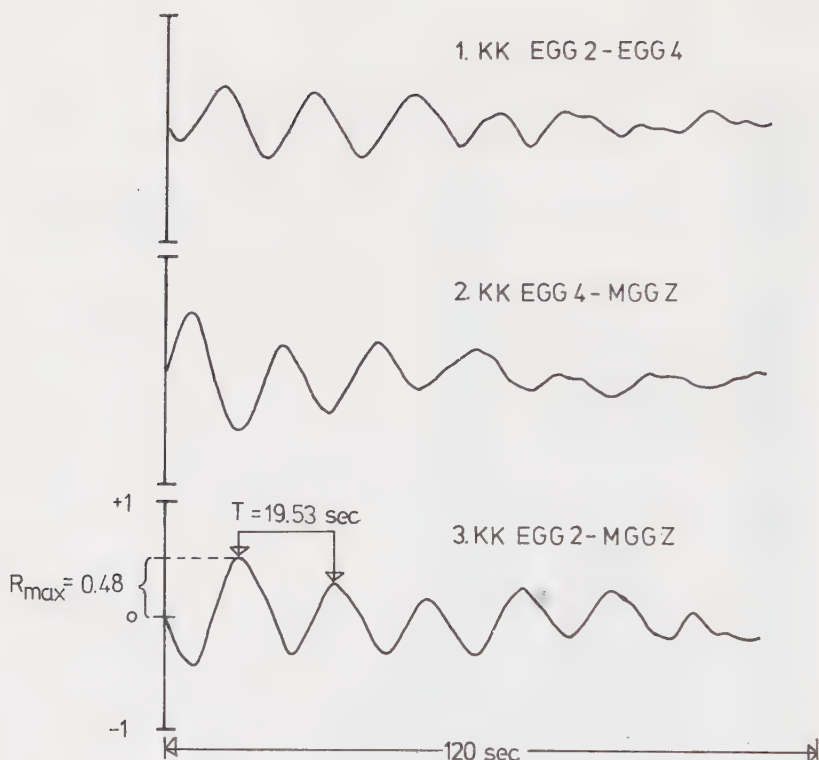


Abb. 7 Kreuzkorrelogramme der Versuchsperson Nr. 5 1. Phase

KK = Kanalkombination

$R_{\max}$ = Kreuzkorrelationskoeffizient

T = Periode

ausgewertet: T = 19.53 sec

$$f_o^* = \frac{1000}{19.53} = 51.2 \text{ mHz}$$

$$\hat{f}_o = \frac{51.2 \text{ mHz}}{1.7756} = 28.84 \sim 29 \text{ BIN}$$

*) Wird im Leistungsspektrum der f_o -Wert von mindestens zwei der 3 Kanalkombinationen bestätigt, so geht das relative Maximum als korrigierter f_o -Wert = f_o/K -Wert ins Spektrum ein.

2.5.3 Kreuzkorrelationsfunktionen

Die Richtigkeit der bei der Parametrisierung der Leistungsspektren aufgestellten Regeln wurde durch Kontrolle mit Hilfe der Kreuzkorrelationsfunktionen* bestätigt. Kreuzkorrelationsfunktionen spiegeln die gemeinsame periodische Komponente zweier Gastrogramme wider. Dabei sind Kombinationen je zweier Kanäle eines Gastrogramms möglich als auch die Kombination eines EGG-Kanals mit einem MGG-Kanal. Diese Auswertung beschränkte sich auf die 3 Kanalkombinationen EGG 2 mit EGG 4, EGG 4 mit MGG Z und EGG 2 mit MGG z (vgl. Abb. 7 S. 44).

2.6 Versuchsdurchführung

An einem Tag wurden zwei Versuchspersonen zum Experiment herbestellt. Es gab einen Termin von 9⁰⁰ - 11⁰⁰ und einen von 11⁰⁰ - 13⁰⁰. In dieser ca. zweistündigen Zeitspanne waren eine kurze Anamneseerhebung, das Vorbereiten der Versuchsperson, Verstärkungseinstellung der Apparatur mit Probeauschrieb, der Versuch und die Elektrodenabnahme inbegriffen.

Die Untersuchung wurde in einem ca. 3 x 5 Meter großen Raum durchgeführt. Eine spanische Wand schirmte die Versuchsperson, die im Entspannungsstuhl saß, von den Apparaturen und den agierenden Personen ab. So wurde vermieden, daß die Versuchsperson durch Beobachten der Aufzeichnungsarbeiten abgelenkt werden konnte.

Aus forensischen Gründen mußte jede Versuchsperson zunächst eine Einwilligungserklärung unterschreiben, welche über die

*) Details des Verfahrens sind einem im Druck befindlichen Bericht von HÖLZL et al. (1980) zu entnehmen.
Die Kreuzkorrelationsfunktionen wurden mit einem am MPIP entwickelten Programm berechnet (Programmautor MÜHLBERGER, 1979; modifiziert von H. BRÜCHLE, 1980)

Wirkung und möglichen Nebenwirkungen sowie Kontraindikationen von Buscopan unterrichtete.

Die Versuchsperson nahm Platz, nachdem der Oberkörper von Kleidungsstücken befreit war. Jetzt wurden die Elektroden, wie unter 2.3.1 beschrieben, auf den Oberbauch bzw. auf die linke Hüftstelle geklebt und mit dem Vorverstärkerkästchen, das direkt unter der linken Armlehne des Stuhles fixiert war, verkabelt. Der rechte Fuß der Versuchsperson tauchte in einen Warmwasserbehälter (die Wassertemperatur entsprach etwa der Körpertemperatur). Eine Kunststoff-Luft-Kunststoff-Isolation trennte im Abstand von ca. 5 cm den Warmwasser- vom Eiswasserbehälter. Durch den geringen Abstand beider Behälter konnten Bewegungsartefakte, die beim Wechsel des Fußes von einem ins andere Bad entstanden, vermindert werden. Die Sitzposition der Versuchsperson blieb dabei unverändert.

Nun wurde der Nasenthermistor mittels Adapter im linken Nasenloch festgehalten. Ein Verbindungskabel vom Thermistor zur Vorverstärkermeßbrücke brachte die Vorverstärkung der Atemsignale. Das Kabel wurde nur an Gesichtspartien fixiert, die eine knöcherne Unterlage aufwiesen. So war es möglich, ebenfalls Bewegungsartefakte zu vermeiden, die sonst bei Mundbewegungen aufgetreten wären.

Der auf einem fahrbaren Stativ angebrachte Magnetometer wurde genau auf den Ort der Mittelelektrode eingestellt, senkrecht zur Bauchoberfläche, in einem Abstand, der auch tiefe Atemzüge ohne den Magnetometer zu berühren erlaubte.

Jetzt wurde die Versuchsperson aufgefordert, zwei Becher (300 g) Magerjoghurt (ohne Frucht- oder Zuckerzusatz) zügig zu essen und anschließend einen Mikromagneten (ggf. mit etwas Wasser) zu schlucken. Kurze Zeit später wurde die iv. Injektion gegeben. Dabei wurde auf eine für alle Versuchspersonen gleich lang dauernde Einspritzzeit von 1 Min. geachtet. Die ebenfalls für alle Versuche konstante

Zeitspanne vom Ende der Injektion bis zum Versuchsstart (5 Min.) wurde mit einer Uhr abgestoppt.

Nach der Injektion wurde die Versuchsperson aufgefordert, sich ganz zu entspannen und wenn möglich, sogar einzuschlafen. Während der Zeit zwischen Magnetschlucken und Versuchsstart konnten von einer zweiten Person die Verstärkereinstellung für die Magnetogastrogramme und die anschließende Sichtkontrolle auf dem Schreiber vorgenommen werden. Dann wurde der Versuch manuell gestartet. Alle für den Versuchsablauf erforderlichen Instruktionen wurden wie in 2.2.1 dargestellt, über Tonband gegeben. Der Wortlaut dieser Instruktionen ist dem Anhang, S. 82 zu entnehmen. Für jede Untersuchung wurde ein Versuchsprotokoll entfällt.

2.7 Versuchsplan

Entsprechend der Fragestellung unter 1.8 wurden zwei Gruppen gebildet. Eine Verum- und eine Placebogruppe. Jede Gruppe bestand aus 15 Versuchspersonen. Die Reihenfolge Verum-Placebo war balanciert. Es gab einen Versuchstermin um 9⁰⁰ und um 11⁰⁰. Kam eine Versuchsperson der Verumgruppe um 9⁰⁰, so wurden zum 11⁰⁰-Termin desselben Tages und zum 9⁰⁰-Termin des darauffolgenden Tages je eine Versuchsperson der Placebogruppe herbestellt. Entsprechend wurden die folgenden zwei Versuchspersonen aus der Verumgruppe bestellt usw.

Da bekannt ist, daß das vegetative Nervensystem psychisch beeinflussbar ist, wurden die Tests in einem einfachen Blindversuch durchgeführt. Auf einen doppelten Blindversuch konnte verzichtet werden, weil nur ein minimaler Versuchsleitereffekt zu erwarten war. Gründe, die einen einfachen Blindversuch rechtfertigen, sind Anwendung eines vegetativen Standardtests (Cold-Pressor-Test), standardisierte Instruktionsanweisung über Tonband, automatische

Steuerung des Versuchsablaufs und standardisierte Auswertung über elektronische Datenverarbeitung.

Cold-Pressor ist ein Belastungstest, der von Kreislaufphysiologen und Psychologen oft verwendet wird, weil er einen Gefäßreiz und einen vegetativen Reiz vermittelt. Außerdem wird ein Schmerzreiz gesetzt, der nicht punktueller Natur ist, sondern eine gewisse Dauer hat. Ein Dauerreiz ist der spektralanalytischen Auswertung angemessen, weil die Spektralanalyse Durchschnitts-Meßwerte über einen bestimmten Zeitraum vermittelt.

Jede Sitzung bestand aus drei aufeinanderfolgenden Phasen von je 10 Minuten Dauer. Die Phasen unterschieden sich durch ihr Belastungsniveau: Ruhe- und Coldpressorbedingungen.

Die Reihenfolge Ruhe-Coldpressor-Ruhe war auf die drei Phasen verteilt und für jede Versuchsperson gleich.

Für die varianzanalytische Auswertung ergab sich ein 2×3 -faktorielles Design. Wie Abb. 8 S. 48 zeigt, setzte sich der Gesamtplan aus zwei Faktoren zusammen, nämlich zwei Versuchsgruppen (Verum- und Placebogruppe) und drei Phasen (Ruhe₁ - Coldpressor - Ruhe₂).

	R ₁	CP	R ₂	
V	15	15	15	V = Verumgruppe
P	15	15	15	P = Placebogruppe
				R = Ruhephase
				CP = Coldpressor-Phase

Abb. 8 zeigt das 2×3 -faktorielle Design für die varianzanalytische Versuchsauswertung.

In die Auswertung gingen sechs physiologische Variable ein:

EKG 1, 2, 4 und MGG X, Y, Z.

Für jedes Gastrogramm wurden acht Parameter pro 10-Minuten-Phase gebildet:

$f_{abs}, l_{abs}, f_o, l_o, f_{o/k}, l_{o/k}, f_u, l_u$.

f = Frequenz

l = Leistung

abs = absolut

o steht für die schnelle Komponente (bei ca. 3/Min.)

o/k für korrigierter Wert der schnellen Komponente

u für langsame Komponente (bei ca. 1/Min.)

2.8 Statistische Auswertung

Entsprechend den 2×3 -faktoriellen Design wurden die Daten varianzanalytisch ausgewertet.*

Die Auswertung erfolgte mit dem Programmsystem "DATATEXT" ** im Rechenzentrum des IPP (Institut für Plasmaphysik) in Garching am IBM-Rechner 370.

*) Ich danke Herrn Dipl.-Math. Gerhard Müller, MPIP, München, für die Durchführung dieser Auswertungsarbeit und für die Beratung.

**) D. ARMOR & A. COUCH, 1972, Data-Text-Primer

3. Ergebnisse und Interpretation

Aufgrund der varianzanalytischen Datenauswertung des 2×3 -faktoriellen Versuchsdesigns (vgl. 2.7, S. 48) gliedert sich die Ergebniszusammenstellung in ersten und zweiten Hauptfaktor und deren Wechselwirkung.

Der erste Hauptfaktor (Gruppeneffekt) gibt Auskunft über die Gesamtwirkung von Buscopan. Es geschieht eine Gegenüberstellung der mittleren Leistungs- bzw. Frequenzwerte und der beiden Gruppen Verum und Placebo.

Die Ergebnisse des zweiten Hauptfaktors (Phaseneffekt) zeigen die Coldpressor- bzw. Zeitwirkung. Sie resultieren aus einer Mittelung zwischen Verum und Placebo.

Schließlich klärt die Wechselwirkung das unterschiedliche Verhalten der Verum- und Placebogruppe hinsichtlich der drei Phasen Ruhe₁ - Coldpressor - Ruhe₂.

Die Ergebnisbesprechung erfolgt anhand der Übersichtsausdrucke (vgl. Anhang Nr. 2-4, S. 83-85) und der Balkendiagramme aus der Varianzanalyse (vgl. S. 53-55 und Anhang Nr. 10-12, S. 91-93).

Aufschlüsselung der in der Ergebnisbesprechung verwendeten Signifikanzkategorien:

nicht signifikant:	$p^* > 0,05$
signifikant :	$p < 0,05$
sehr signifikant :	$p < 0,01$
hoch signifikant :	$p \leq 0,001$

*) p = probability = Zufallswahrscheinlichkeit des zugehörigen F-Werts

3.1 Frequenzwert

Generell zeigen sich wenig signifikante Frequenzwerte im Gruppeneffekt, Phaseneffekt und in der Wechselwirkung dieser beiden Hauptfaktoren. Dabei streuen nicht nur die Kanäle, sondern auch die Parameter stark.

In den meisten signifikanten Fällen verhält sich die Frequenz spiegelbildlich zur Leistung (vgl. Abb. 9 S. 53 und Abb. 10 S. 54). Daraus ist ersichtlich, daß die Frequenz f (als Kehrwert der Periode T ; $1/T$) der rhythmischen Magenaktivität durch Buscopan im wesentlichen unbeeinflusst bleibt.

Wegen der geringen signifikanten Frequenzwerte in den beiden Hauptfaktoren und in der Wechselwirkung werden im folgenden nur noch die Amplitudenwerte im ersten und zweiten Hauptfaktor sowie in der Wechselwirkung beschrieben.

3.2 Leistungswerte

3.2.1 1. Hauptfaktor (Gruppeneffekt)

Ausnahmslos zeigen die Elektrogastrogramme eine Leistungsreduzierung unter Verum gegenüber Placebo (vgl. Abb. 10 S. 54 und Anhang Nr. 10 - 12 S. 90 - 91).

Gegenüber Placebo beträgt die Abnahme der Amplitude* unter Verum zwischen 31,2 % im EGG 2 Log 1_u und 56,1 % im EGG 4 Log $1_{o/k}$ ($p = 0,034$ bzw. $p = 0,008$).

Signifikante Unterschiede im Gruppeneffekt ergeben sich auffallenderweise nur im EGG, welches Summenaktionspotentiale

*) für Leistungsvergleiche wurden die prozentualen Amplitudenunterschiede berechnet; die Amplitude ist proportional der Wurzel aus der Leistung

widerspiegelt. Im MGG, das mechanische Ereignisse erfaßt, sind dagegen keine Leistungsunterschiede zwischen beiden Gruppen vorhanden. Dieser scheinbare Widerspruch wird durch die Wechselwirkung (vgl. 3.3.3 Wechselwirkung) geklärt. Offensichtlich reagieren EGG und MGG teilweise unterschiedlich auf Änderungen der Magenmotilität.

Varianzquelle	Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz (p)
Gruppe	1	0.001	über 0.500
Zeit	2	2.089	0.134
Gruppe x Zeit	2	3.144	0.051

Varianzanalysetabelle von EGG 2/F_{o/k}

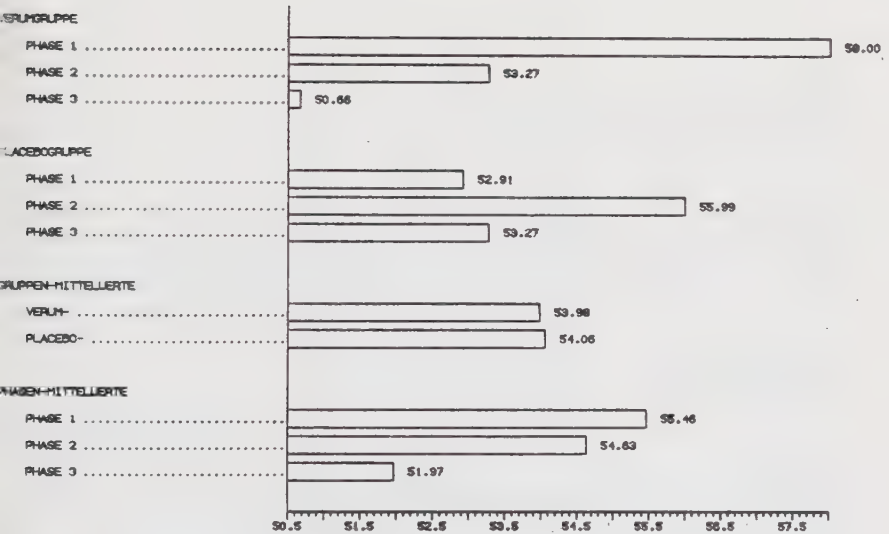


Abb. 9 Varianzanalysetabelle und Kreuzstatistik für EGG 2 / F_{o/k}

- Erläuterungen zu den Balkendiagrammen der Kreuzstatistik:
1. Gruppen-Mittelwerte = 1. Hauptfaktor (Gruppeneffekt)
 2. Phasen-Mittelwerte = 2. Hauptfaktor (Phaseneffekt)
 3. Verum- und Placebogruppe = Wechselwirkung

Varianzquelle	Freiheitsgrade	F - Wert	Signifikanz (p)
Gruppe	1	8.378 ⁺⁺	0.008
Zeit	2	12.908 ⁺⁺⁺	0.001
Gruppe x Zeit	2	3.505 ⁺	0.037

Varianzanalysetabelle von EGG 4 / LOG $L_{0/k}$

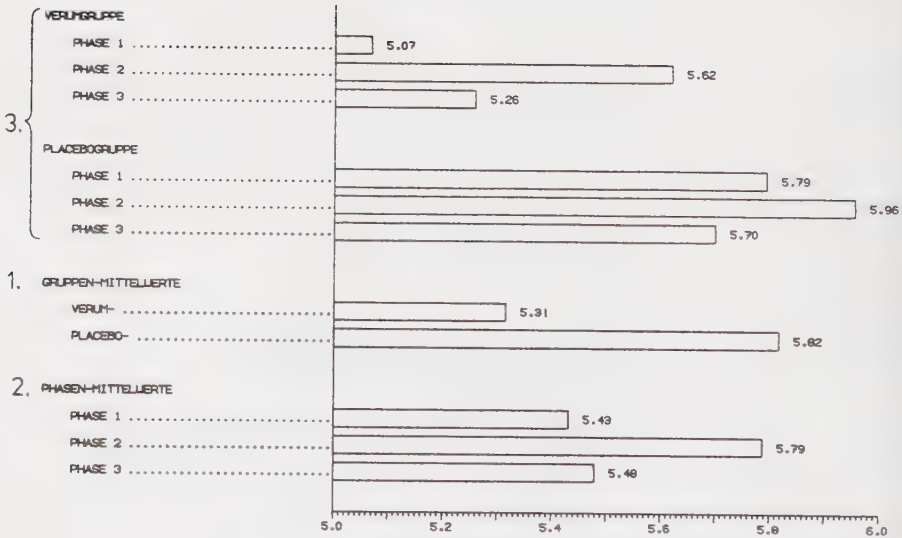


Abb. 10 Varianzanalysetabelle und Kreuzstatistik für EGG 4 / LOG $L_{0/k}$

Erläuterung wie auf S. 51

Varianzquelle	Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Gruppe	1	0.288	über 0.500
Zeit	2	4.928 ⁺	0.011
Gruppe x Zeit	2	3.455 ⁺	0.039

Varianzanalysetabelle von MGG X / LOG L₀

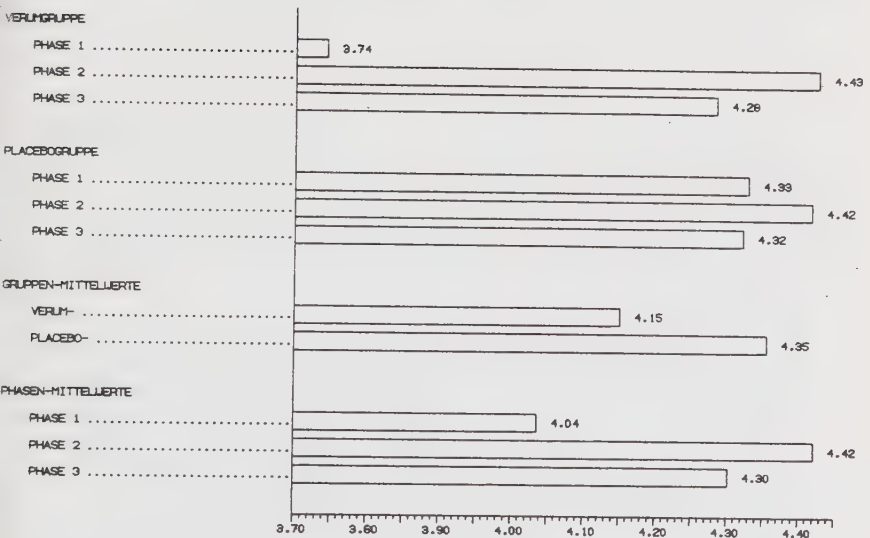


Abb. 11 Varianzanalysetabelle und Kreuzstatistik für MGG X / LOG L₀

Erläuterung wie auf S. 51

3.2.2 2. Hauptfaktor (Phaseneffekt)

Der Phasenvergleich veranschaulicht ein typisches Leistungsmuster. Generell ist die Leistung in der CP-Phase am größten und nimmt über die R_2 -Phase zur R_1 -Phase hin ab (vgl. Abb. 10 S. 54 und Abb. 11 S. 55 und Anova* - Übersicht 2. Hauptfaktor Anhang Nr. 3 S. 84).

Einzelne Ausnahmen von dieser Leistungsstaffelung ($CP > R_2 > R_1$) werden am Schluß dieses Abschnitts beschrieben.

Die Amplitudensteigerung von der R_1 - zur CP-Phase beträgt zwischen 25,5 % im EGG 2 $\log l_{abs}$ und 50,7 % im EGG 4 $\log l_{o/k}$ ($p = 0,094$ bzw. $p = 0,001$).

Im MGG ist jedoch dieser Amplitudenanstieg größer als im EGG. Er beträgt zwischen 45,4 % im MGG Y $\log l_{o/k}$ und 63,1 % im MGG Z $\log l_o$ ($p = 0,005$ bzw. $p = 0,003$).

Von der CP- zur R_2 -Phase nimmt die Amplitude zwischen 13,8 % im EGG 1 $\log l_{o/k}$ und 42,6 % im EGG 4 $\log l_{o/k}$ ab ($p = 0,025$ bzw. $p = 0,001$).

Auch dieser Phasenvergleich läßt Leistungsunterschiede zwischen EGG und MGG erkennen. Im MGG ist die Abnahme der Amplitude von der CP- zur R_2 -Phase generell kleiner als im EGG. Sie beträgt zwischen 12,0 % im MGG X $\log l_{abs}$ und 16,7 % im MGG X $\log l_{o/k}$ ($p = 0,013$ bzw. $p = 0,017$).

Das oben dargestellte unterschiedliche Verhalten von EGG und MGG tritt in der Wechselwirkung noch stärker hervor und wird deshalb dort interpretiert (vgl. 3.3.3 Wechselwirkung).

Die charakteristische Leistungsstaffelung ($CP > R_2 > R_1$) im Phasenvergleich kann durch einen Reihungseffekt erklärt werden, der sich im wesentlichen aus vier Variablen zusammensetzt:

1. Es zeigt sich ein bestimmter Magenaktivitätsverlauf über die gesamte Versuchszeit hinweg, der von der psy-

*) Anova = Varianzanalyse

chischen Verfassung der Versuchsperson bestimmt wird. Zu Beginn der Sitzung ist die Versuchsperson vermutlich aufgrund der ungewohnten Situation zunächst etwas stärker aktiviert. Dieser Zustand neutralisiert sich immer mehr bis zum Ende der Sitzung. Entsprechend ist eine anfänglich hohe, allmählich jedoch abnehmende Magenmotilität anzunehmen.

2. Der Hunger der Versuchsperson steigt während der Sitzung an, was zu einer vermehrten Magenmotilität beiträgt. Um eine Vergleichbarkeit der Versuchsbedingungen zu erzielen, war die Reihenfolge Verum-Placebo balanciert (vgl. 2.7 Versuchsplan).
3. Der als Standardfrühstück verabreichte Magerjoghurt löst je nach Vorlieben und Abneigung Magenmotilitätsveränderungen aus. Wie WOLF und WOLFF⁴⁷ (vgl. 1.4 Psychische Einflüsse auf die Magenmotilität S. 12) feststellen konnten, fördern Appetit, Erregungen und Unruhe die Peristaltik während Inappetenz, Unlust und Depressionen hemmende Wirkung auf die Peristaltik ausüben. Die Autoren betonen, daß eine fördernde oder hemmende Auswirkung auf die Magenmotilität entscheidend vom psychophysischen Gesamttonus geprägt werden.
4. Nachwirkungen der CP-Phase klingen langsam ab, so daß eine innerhalb der zweiten Ruhephase gegenüber der ersten Ruhephase erhöhte Magenmotilität vorliegt.

Im wesentlichen wird wohl der Leistungskurvenverlauf durch das unterschiedliche Belastungsniveau der drei Phasen (R_1 - CP - R_2) hervorgerufen.

Ausnahmen von der beschriebenen Leistungsstaffelung im Phaseneffekt:

Im MGG Y Log l_{abs} nimmt die Amplitude von der CP- und R_2 -Phase um 5,8 % zu, im Parameter MGG Y Log $l_{o/k}$ um 3,0 % und im Parameter MGG Y Log l_u um 8,2 % zu ($p=0,015$, $p=0,005$ bzw. $p=0,016$).

Im MGG X Log l_u nimmt die Amplitude von der CP- zur R_2 -Phase um 1,4 % ab ($p = 0,003$).

3.3.3 Wechselwirkung

Eine Zusammenfassung der Anova-Übersichtstabelle (vgl. Anhang Nr. 4 S. 85) ergibt eine Klassifizierung von vier verschiedenen Leistungsstaffelungstypen (vgl. unten stehende Tabelle 12).

Typ der Leistungsstaffelung	Verum			Placebo		
	n.s.	s.	s.s.	n.s.	s.	s.s.
1. $CP > R_2 > R_1$	6	1		1	4	
2. $CP > R_1 > R_2$				5	1	
3. $R_2 > CP > R_1$	2	4				1
4. $R_2 > R_1 > CP$						1

Tabelle 12 zeigt die vier Typen der Leistungsstaffelung über die drei Phasen hinweg, getrennt für die Verum- und Placebogruppe.

Aus Tab. 12 ist zu entnehmen, daß die Leistung unter Verum in der ersten Ruhephase generell kleiner ist als in der zweiten Ruhephase.

Unter Placebo dagegen ist die Leistung in ca. 50 % der Ergebnisse in der ersten Ruhephase größer als in der zweiten Ruhephase.

Auch in den Balkendiagrammen (vgl. Abb. 10 u. 11, S. 54 u. 55) imponiert unter Verum eine deutliche Abnahme der Leistung in der R_1 -Phase gegenüber der CP- und R_2 -Phase.

Diese Feststellungen lassen vermuten, daß die Wirkung von Buscopan nach der R_1 -Phase reduziert bzw. abgeklungen ist.

Unter Verum steigt die Amplitude im MGG von der R_1 - zur CP-Phase stärker an als im EGG. Sie nimmt zwischen 104.6 % im MGG Y Log $l_{o/k}$ und 123.1 % im MGG X Log l_{abs} zu ($p = 0,009$ bzw. $p = 0,038$).

Dagegen nimmt die Amplitude nur zwischen 64.5 % im EGG 2 Log l_o und 88,7 % im EGG 4 Log $l_{o/k}$ zu ($p = 0,040$ bzw. $p = 0,037$).

Im Einklang mit der Annahme, daß die Wirkung von Buscopan schon nach der R_1 -Phase reduziert bzw. abgeklungen ist, stehen die geringen Amplitudenunterschiede zwischen Verum und Placebo während der letzten zwei Versuchsphasen in vier Ergebnissen des MGG. Die entsprechenden MGG-Parameter lauten: X Log l_o , X Log $l_{o/k}$, Y Log l_o und Y Log $l_{o/k}$. Die Signifikanzniveaus dieser Meßgrößen liegen bei $p = 0,039$, $p = 0,059$, $p = 0,011$ bzw. $p = 0,009$ (vgl. Abb. 11 S. 55 und Anhang Nr. 12 Abb. 5-6, S. 93).

Für die Ergebnisinterpretation stellt sich nun die Frage, wie kommt die beim Leistungsvergleich der R_1 -Phase mit der CP-Phase unter Verum im MGG auffallend größere Differenz im Gegensatz zum EGG zustande?

Die Erklärung dieses Sachverhalts liegt wahrscheinlich darin, daß eine elektrische Aktivität erst zu einer mechanischen Beantwortung führt, wenn ein bestimmtes Schwellenpotential überschritten ist, was sich dann in einer Muskelkontraktion zeigt.

Es ist möglich, daß mit dem EGG ein verhältnismäßig kleinerer Betrag an elektrischer Magenaktivität erfaßt wird, als der mittels MGG erfaßte Betrag an mechanischer Magenaktivität.

Das unterschiedlich große Aktivitäten, bedingt durch den Zeitverlauf, vom EGG und MGG verschieden registriert werden,

so lassen sich für die Gastrogramme EGG und MGG verschiedene hypothetische "Kennlinien" aufschreiben.

Die Kennlinie beschreibt den Zusammenhang zwischen der tatsächlichen Magenaktivität und den sie erfassenden gastrographischen Meßgrößen (EGG und MGG bzw. deren spektrale Leistung).

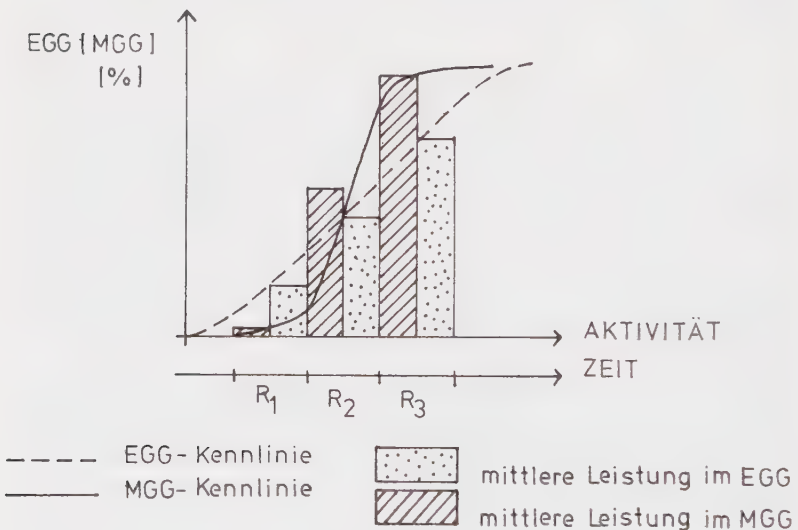


Abb. 13a) zeigt einen hypothetischen Verlauf der Kennlinien für das EGG und MGG unter Verum (ohne Cold-Pressor). Nachdem die Aktivität eine Funktion der Zeit ist und die Leistung sich proportional der Aktivität verhält, so können auch die Balkenhöhen als die den drei Phasen entsprechenden Leistungsgrößen angesehen werden.

Unberücksichtigt in dieser Abbildung bleibt die Auswirkung des Cold-Pressor auf den Verlauf der Kennlinien und damit auf die Leistung.

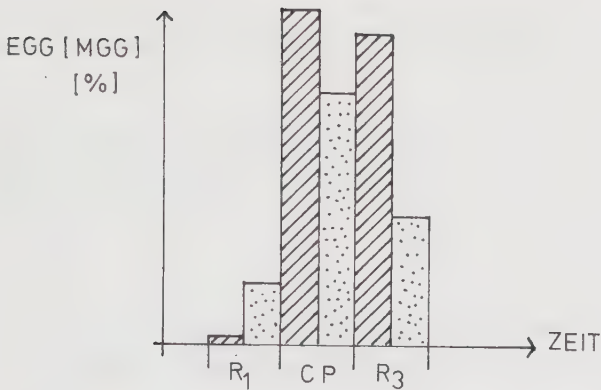


Abb. 13b) zeigt die mittleren Leistungswerte im EGG 1 $\log L_o$ und im MGG Y $\log L_o$ unter Verum für die drei Phasen $R_1 - CP - R_2$.

Weil die Wirkung von Buscopan schon innerhalb der Versuchszeit abklingt, wird klar, daß unter Verum die Leistung generell in der R_1 -Phase geringer ist als in der R_2 -Phase. Dagegen nimmt die Leistung unter Placebo in etwa 50 % der signifikanten Ergebnisse von der R_1 - zur R_2 -Phase ab.

Schwieriger zu erklären ist die Tatsache, daß in sechs Ergebnissen des MGG die Leistung unter Verum in der R_2 -Phase größer ist als in der CP-Phase.

Die Amplitude steigt von der CP-Phase zur zweiten Ruhephase um 0,8 % im MGG Y $\log l_{o/k}$ und um 42,9 % im MGG Y $\log l_u$ ($p = 0,005$ bzw. $p = 0,016$).

Berücksichtigt man, daß einmal wegen der Mittelung der Leistungswerte über eine 10-Minuten-Phase keine genaue Aussage über die Wirkungsdauer von Buscopan gemacht werden kann und außerdem sich das Abklingen der Wirkung kontinuier-

lich vollzieht, so erklärt sich, daß trotz Coldpressor-Effekt die Leistung in der R_2 -Phase größer ist als in der CP-Phase.

Bei acht Ergebnissen ($p = 0,05$) sollen jeweils Diagramme die Phasen-* und Gruppenkontraste** überschaubar machen.

Ein Vergleich zwischen EGG und MGG in den Gruppenkontrastdarstellungen (vgl. Abb. 14 S. 64 und Abb. 15 S. 65) zeigt, wie schon beschrieben, daß die Leistungsabnahme von der CP- zur R_1 -Phase im MGG größer ist als im EGG.

In der Phasenkontrastabbildung des MGG $\times \log l_{\text{abs}}$ steigt die Leistung unter Verum von der CP- zur R_2 -Phase an. Alle anderen Diagramme zeigen die charakteristische Leistungsstaffelung $CP > R_2 > R_1$.

Wahrscheinlich ist der Leistungsanstieg unter Verum von der CP- zur R_2 -Phase im MGG $\times \log l_{\text{abs}}$ ($p = 0,038$) Ausdruck eines Rebound-Effekts*** (vgl. Abb. 16 S. 66).

Im Schrifttum zum Buscopan wird ein am Menschen beobachteter Rebound-Effekt beschrieben. Im Diskussionsteil (vgl. 4. Diskussion S. 70) wird der Inhalt dieses Berichts abgehandelt und auf die Literatur verwiesen.

In den Gruppenkontrastabbildungen bleibt die Balkenhöhe unter Placebo relativ konstant gegenüber der Balkenhöhe unter Verum (vgl. Abb. 14 - 16, S. 64 - 66). Daraus ist er-

*) Phasenkontraste stellen die isolierte Verumwirkung über den zeitlichen Verlauf der drei Phasen dar. Die Ergebnisse wurden gewonnen durch Subtraktion der Leistung unter Placebo von der Leistung unter Verum.

**) Gruppenkontraste zeigen die Leistungs differenzen zwischen beiden Gruppen Verum und Placebo und zwischen den einzelnen Phasen.

***) Rebound-Effekt (überschießender Gegenregulationsmechanismus); nach Abklingen der Buscopanwirkung setzt verstärkt die peristaltische Aktivität ein, die vor der Verabreichung des Pharmakons bestanden hat.

sichtlich, daß sich die Leistungen in den drei Phasen unter Placebo weniger unterscheiden als unter Verum.

Vergleicht man die Gruppenkontrastdarstellungen des EGG mit denen des MGG, so stellt man auch hier fest, daß die Leistungsdifferenzen zwischen der R_1 - und der CP-Phase sowie zwischen R_1 - und R_2 -Phase im MGG wesentlich größer sind als im EGG.

Es wurde vor Versuchsbeginn eine Standardmessung des Unterhautfettgewebes an jeder Versuchsperson durchgeführt.

Die Messung erfolgte mit zwei verschiedenen Zangen (Holt- und Lange-Zange).

Wie die Eichkurve (vgl. Anhang Nr. 13) zeigt, stimmen die Meßwerte beider Zangen weitgehend überein. Bei der Erstellung der Eichkurve wurden die mittleren Meßwerte für jede Zange im Koordinatensystem gegeneinander aufgetragen. Jedoch ergab sich keine Korrelation zwischen der gemessenen Schichtstärke des Unterhautfettgewebes und der Leistung.

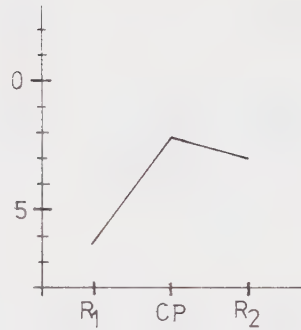
Eine kurze Routinebefragung der Versuchspersonen jeweils im Anschluß an die Untersuchung über das subjektive Empfinden der Buscopanwirkung ergab, daß zwei Versuchspersonen der Verumgruppe "schnelles Herzschiagen" angaben. Ebenfalls von einer Versuchsperson aus der Verumgruppe wurde berichtet, daß sie kurz nach Versuchsbeginn das Magnetometer (Abstand zum Magnetometer betrug ca. 35 cm) nicht mehr scharf sehen konnte. Nach wenigen Minuten war es der Versuchsperson jedoch wieder möglich, das Magnetometer scharf zu sehen.

Phasenkontraste $\text{Log } I_{o/k}$
im EGG 2:

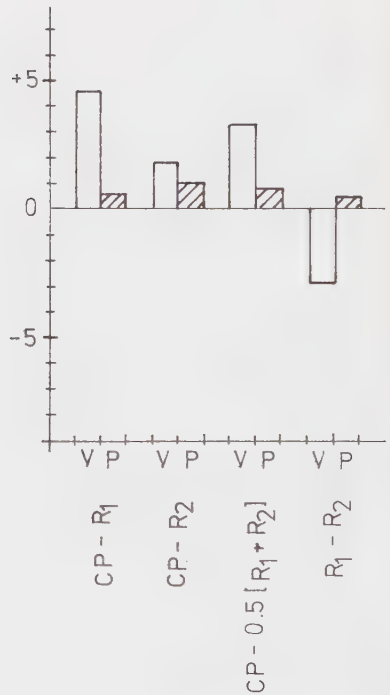
$$V_1-P_1: -0.63$$

$$V_2-P_2: -0.22$$

$$V_3-P_3: -0.30$$



Gruppenkontraste $\text{Log } I_{o/k}$
im EGG 2:



	V	P
CP-R ₁	+0.470	+0.059
CP-R ₂	+0.184	+0.110
CP-0,5(R ₁ +R ₂)	+0.327	+0.080
R ₁ -R ₂	-0.284	+0.051

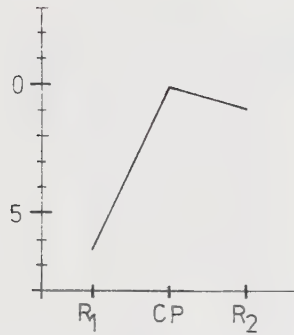
Abb. 14: Phasen- und Gruppenkontraste EGG 2 $\text{Log } I_{o/k}$

Phasenkontraste $\log I_0$
im MGG Y:

$$V_1 - P_1: -0.64$$

$$V_2 - P_2: -0.01$$

$$V_3 - P_3: -0.09$$



Gruppenkontraste $\log I_0$
im MGG Y:

	V	P
CP-R ₁	+0.638	+0.014
CP-R ₂	+0.047	-0.026
CP-0.5(R ₁ +R ₂)	+0.342	-0.006
R ₁ -R ₂	-0.591	-0.040

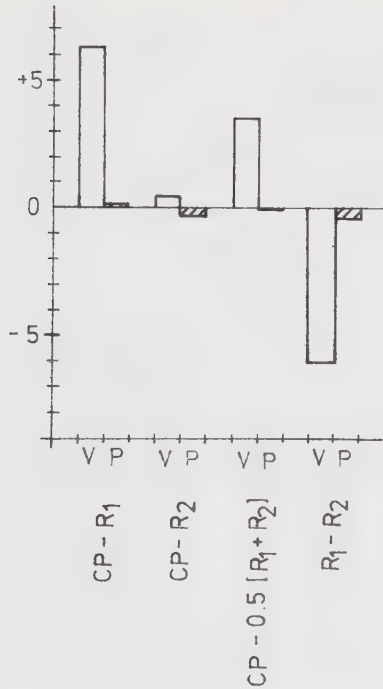


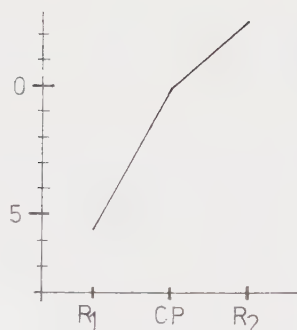
Abb. 15: Phasen- und Gruppenkontraste MGG Y $\log I_0$

Phasenkontraste $\text{Log } l_{\text{abs}}$
im MGG X:

$$V_1 - P_1: -0.56$$

$$V_2 - P_2: -0.01$$

$$V_3 - P_3: -0.25$$



Gruppenkontraste $\text{Log } l_{\text{abs}}$
im MGG X:

	V	P
CP- R_1	+0.697	+0.142
CP- R_2	-0.124	+0.128
CP-0.5(R_1+R_2)	+0.286	+0.135
R_1-R_2	-0.821	+0.024

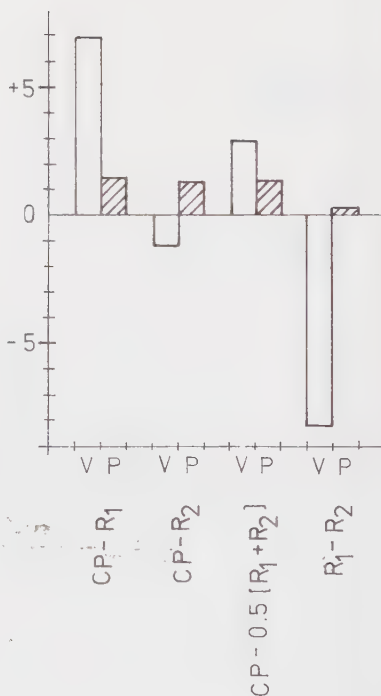


Abb. 16: Phasen- und Gruppenkontraste MGG X $\text{Log } l_{\text{abs}}$

Im Anschluß an die varianzanalytische Auswertung wurde zusätzlich ein nicht-parametrisches Testverfahren zur Gruppenauswertung (Verum und Placebo) nach IMMICH-SONNEMANN (1975) in der Version von LIENERT³⁰ (1975) durchgeführt.

Dabei sollte die Hypothese geprüft werden, daß Buscopan die vegetativen Auswirkungen des Cold-Pressor reduziert.

Im Test wurden die Häufigkeiten der Leistungsrangfolgen während der drei Versuchsphasen ermittelt, bei denen die Leistung in der CP-Phase am größten war und mit den Restklassen der Leistungsrangfolgen bezüglich Verum und Placebo verglichen (vgl. Abb. 17 S. 68).

Mit dem χ^2 -Test wurden die Leistungsrangfolgen unter Verum und Placebo, bei denen die CP-Phase an 1. Rangstelle stand, auf ihre Verallgemeinerbarkeit geprüft.

Im MGG ergeben sich keine signifikanten Ergebnisse, sowohl was die Leistungsrangfolgen unter Verum als auch unter Placebo mit CP an 1. Rangpräferenz betreffen. Es ist hierbei anzumerken, daß drei signifikante Ergebnisse vorliegen für EGG und MGG zusammengefaßt. Da aber sonst kein signifikantes Ergebnis aus dem MGG allein vorliegt, darf daraus geschlossen werden, daß die genannten drei Ergebnisse auf dem Einfluß des EGG beruhen.

Aus der Gruppe der insgesamt signifikanten Häufigkeitsmuster wird 1 mal die Hypothese bestätigt (CP an 1. Leistungsrangpräferenz) und 13 mal widerlegt (R_1 oder R_2 an 1. Leistungsrangpräferenz).

Nimmt man alle Häufigkeitsmuster zusammen (14 signifikante und 40 nicht-signifikante Häufigkeitsmuster), so stimmen davon neun mit der Hypothese überein, 42 nicht, und 3 Häufigkeitsmuster zeigen keinen Unterschied zwischen Verum und Placebo.

Folgerungen:

Nach dieser Untersuchung wird die Hypothese widerlegt.

Buscopan dämpft nicht selektiv die vegetativen Auswirkungen des Cold-Pressor.

Ferner kann daraus geschlossen werden, daß die Nervenleitung durch Buscopan unbeeinträchtigt bleibt.

Im Gegenteil stellt man fest, daß die Leistungsrangfolgen mit CP an 1. Rangpräferenz unter Placebo relativ seltener sind, was unerklärbar ist.

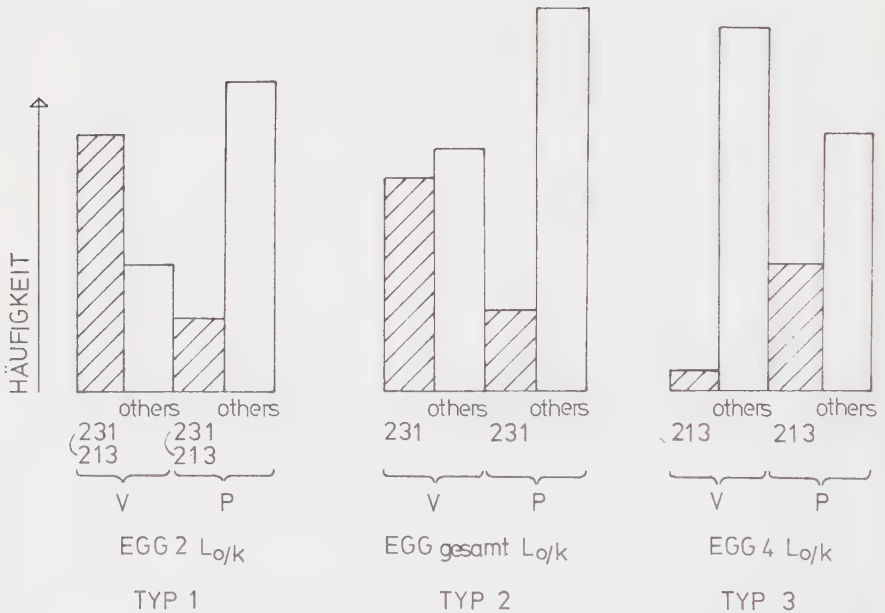


Abb. 17: Typen von Häufigkeitsmustern I, II, III

Erläuterung:

Die Leistungsrangfolgen sind durch eine 3-stellige Zahl abgekürzt, wobei

1 = Ruhephase 1 2 = Coldpressor-Phase 3 = Ruhephase 2
bedeuten.

Die Abkürzung 231 bedeutet demnach, daß die Leistung in der CP-Phase am größten, in der 2. Ruhephase geringer und in der 1. Ruhephase am kleinsten ist.

$231 \sim 213 = \binom{231}{213}$ bedeutet, daß sowohl die Leistungsranfolge 231 als auch die Rangfolge 213 der Restklasse gegenübergestellt wird.

others = Restklassen

V = Verum

P = Placebo

Von insgesamt 14 signifikanten Häufigkeitsmustern entsprechen

6 dem Häufigkeitsmuster Typ I

7 dem Typ II und

1 dem Typ III.

Nur Typ III entspricht der Hypothese.

13 Häufigkeitsmuster (Typ I + II) widerlegen die Hypothese.

4. Diskussion

Wie nach langjährigen Erfahrungen mit Buscopan nicht anders zu erwarten war, konnte auch in diesem Experiment gezeigt werden, daß Buscopan die Magenmotilität beeinflusst. Die Wirkung äußerte sich in einer Abnahme der Kontraktionsstärke unter Buscopan.

Dabei konnte sich die früher angenommene Wirkungsdauer von Buscopan über einen Zeitraum von 2 - 6 Stunden in dieser Untersuchung nicht bestätigen lassen.*

Weil in diesem Experiment u.a. die Buscopanwirkung unter verschiedenen Belastungsbedingungen getestet werden sollte, wurden entsprechend der Dauer einer Phase je 10 Minuten-Zeitphasen analysiert. Für diese Zeitspannen wurden die Frequenz- und Leistungsmittelwerte berechnet.

Um die Wirkungsdauer von Buscopan aus diesem Versuch näher bestimmen zu können, wäre eine nochmalige Eingabe sämtlicher Versuchsdaten in den Prozeßrechner nötig. Bei dieser Neueinspielung sollen gleichmäßig über den Verlauf einer Versuchsphase mehrere Trigger gesetzt werden, was für die weitere Datenauswertung zur Folge hätte, daß für eine Phase, je nach Anzahl der Trigger mehrere Leistungsmittelwerte errechnet werden könnten.

Je öfter der 10-Minuten-Takt einer Phase in kleinere Takteinheiten zerlegt würde, desto genauer ließe sich anhand der Balkenhöhe in den Anova-Plots der Wirkungsverlauf von Buscopan eingrenzen.

Die Feststellung von zwei Versuchspersonen aus der Verumgruppe, ihr Herz habe schneller geschlagen unter dem Einfluß von Buscopan, kann nur bedingt mit dem Hinweis im Buscopan-Prospekt in Übereinstimmung gebracht werden.

*) vgl. neuer wissenschaftlicher Prospekt über Buscopan von der Herstellerfirma

Im Prospekt ist vermerkt, daß es bei intravenöser Applikation von Buscopan zu einer mäßigen Herzfrequenzsteigerung kommen kann, die aber vom Patienten subjektiv nicht empfunden wird.

Eine Beeinträchtigung des Akkomodationsvermögens, wie von einer weiteren Versuchsperson aus der Verumgruppe berichtet wurde, ist nach den Angaben des Herstellers bei üblicher Dosierung nicht zu erwarten. Die in dieser Untersuchung verabreichte Dosis war durchaus üblich, wie auch an einer anderen Stelle im Prospekt vermerkt war. Sie betrug 20 mg Buscopan.

Außerdem spricht die Angabe der Versuchsperson, sie habe nach wenigen Minuten das Magnetometer wieder scharf sehen können, das sie kurz nach Versuchsbeginn nicht mehr scharf sehen konnte, für die Feststellung, daß die Buscopanwirkung schon innerhalb der Versuchszeit abnahm.

Das Ergebnis im $MGG \times \text{Logl}_{\text{abs}}$ zeigt einen Leistungsanstieg unter Verum von der CP- zur R_2 -Phase ($p = 0,038$).

Die Ursache dafür kann die bis zur Zeit der R_2 -Phase weitgehend abgeklungene Buscopanwirkung sein, so daß der CP-Effekt vergleichbar gering ist, oder es kann sich um einen echten Rebound-Effekt von Buscopan handeln (vgl. S. 62).

FRY & DESPANDE¹³ (1976) berichten von einem Buscopan-Rebound-Effekt auf postoperative Darmkontraktionen:

Von Atropin und Neostigmin weiß man, daß sie am Darm eine postoperative Muskellähmung beheben.

Nach einem Zufallsprinzip wurden 100 Patienten, die für eine Laparatomie anästhesiert waren, in zwei Gruppen zu je 50 Patienten eingeteilt. Die Gruppe A bekam Buscopan zusätzlich zu Atropin und Neostigmin, um die durch Atropin und Neostigmin überschießenden Kontraktionen zu dämmen. Die Gruppe B bekam nur Atropin und Neostigmin. Nach der Opera-

tion wurden die Patienten mit dem Stethoskop auskultiert. Dabei stellte sich heraus, daß fünf Patienten der Gruppe A und 24 Patienten der Gruppe B am Ende der Operation hörbare Darmgeräusche hatten. Eine halbe Stunde nach der Operation jedoch hatten aus der Gruppe A weitere 14 Patienten, aus der Gruppe B nur zwei weitere Patienten hörbare Darmgeräusche. Ferner waren von 11 Fällen der Gruppe A die Darmgeräusche 30 - 60 Minuten postoperativ laut genug, um ohne Stethoskop gehört zu werden.

Die Autoren folgerten daraus, daß die überschießenden Gegenregulationskontraktionen nach dem Gebrauch von Buscopan stärker waren als diejenigen, die durch Atropin und Neostigmin allein verursacht waren.

Ob es sich dabei um einen echten Rebound-Effekt von Buscopan gehandelt hat, läßt sich jedoch bezweifeln.

Es könnte z.B. die Wirkung von Atropin und Neostigmin länger angehalten haben als die Buscopanwirkung. Dabei könnte die Wirkung von Atropin und Neostigmin durch Buscopan potenziert worden sein, zu der Zeit als Buscopan noch gewirkt hat.

Denkbar wäre auch eine Wirkungspotenzierung beider Medikamente bei anhaltender Buscopanwirkung.

Eine dritte Überlegung geht davon aus, daß durch die Wirkung von Neostigmin, weil es die Azetylcholin-Esterase hemmt, ein Überangebot an freiem Azetylcholin entsteht. Von Buscopan ist bekannt, daß es die nicotinartige Azetylcholin-Rezeptor-Übertragung blockiert. Klingt die Buscopanwirkung schneller ab als die Wirkung von Atropin und Neostigmin, so kann angehäuften nicotinartiges Azetylcholin vermehrt an den postsynaptischen Rezeptor gelangen. Durch den nachfolgenden Impulsübertragungsmechanismus wird dann eine verstärkte Muskelkontraktion ausgelöst.

Schließlich muß darauf hingewiesen werden, daß das Versuchsdesign dieser Arbeit unvollständig ist.

In dieser Arbeit wird untersucht, wie sich unterschiedliche Belastungsniveaus (Ruhe - Coldpressor - Ruhe) auf die Magenmotilität der Verum- bzw. Placebogruppe auswirken.

In einem noch ausstehenden Experiment soll die Coldpressor-Phase entfallen, so daß die Verum- bzw. Placebogruppe nur über eine Ruhepause, welche eine halbe Stunde andauern soll, getestet wird.

Durch dieses Ergänzungsdesign läßt sich die Wirkung des Coldpressor-Tests und die Auswirkung des Zeitverlaufs bei gleichbleibendem Belastungsniveau auf die Magenmotilität prüfen.

Außerdem wären zur genaueren Beurteilung des Reihungseffekts (vgl. 3.3.2 S. 56) Untersuchungen mit Kontrollpersonen zu diskutieren, bei denen die Verteilung der verschiedenen Belastungsniveaus variieren.

Es wären folgende Verteilungsvariationen der Ruhe- und Coldpressor-Phase denkbar:

R - CP - R	oder	R - CP - CP
R - R - CP		CP - CP - R
CP - R - R		CP - R - CP

Dabei könnte man eine Auswahl dieser Reihenfolgen treffen, um nicht zu viele Untersuchungsgruppen zu bekommen.

Der Wechsel der unterschiedlichen Belastungsphasen ist deshalb wichtig, weil für die Aussage über den Reihungseffekt vorwiegend die Abfolge der verschiedenen Bedingungen ausschlaggebend ist.

5. Zusammenfassung

In einem einfachen Blindversuch wurden an 30 unauffälligen Kontrollpersonen die Beeinflussung der Magenmotilität durch das Spasmolytikum Buscopan untersucht. Dazu war eine Einteilung der Versuchspersonen in eine Verum- und eine Placebo-gruppe nötig, um die von der psychischen Beeinflussung der Versuchspersonen isolierte Verumwirkung zu gewinnen.

Die Magenmotilität wurde mit der spektralen Kombinationsgastrographie erfaßt. Bei dieser nicht-invasiven Meßmethode wurden die Magensignale synchron mit der Elektro- und Magneto-gastrographie aufgezeichnet.

Zunächst werden in einer auf die Fragestellung begrenzten Literaturübersicht organische Grundlagen der Magenmotilität sowie die Problematik ihrer meßtechnischen Erfassung erörtert. Außerdem wird die Pharmakologie von Buscopan kurz dargestellt. Nach der Fragestellung und Darlegung der Hypothesen folgen die Ergebnisse.

1. Während die Frequenz der Rhythmischen Magenaktivität durch Buscopan im wesentlichen unbeeinflusst bleibt, wird die Leistung durch Buscopan reduziert, was sich in einer Abnahme der Kontraktionsstärke zeigt.
2. Die Leistung ist im allgemeinen unter Verum und Placebo in der ersten Ruhephase am kleinsten, in der zweiten Ruhephase größer und in der Coldpressor-Phase am größten.
3. Dabei ist die Leistung in der Coldpressor-Phase unter Verum größer als unter Placebo. So wird die Hypothese widerlegt, daß Buscopan selektiv die vegetativen Auswirkungen des Coldpressor dämpft.

6. Literatur

1. Alvarez, W.C. (1922)

The electrogastrogram and what it shows.
Am.Med.Assoc. 78, 1116 - 1119.

2. Bass, P. (1971)

The Relationship of Electric Activity to Contraction.
In: Demling, L. & Ottenjann, R. (Hrsg.), Gastro-
intestinal Motility - International Symposium on
Motility of the GI - Tract, Erlangen, Juli 1969.
New York, London: Academic Press, 1971, 59 - 71.

3. Beaumont, W. (1833)

Experiments and Observations on the Gastric Juice
and the Physiology of Digestion. Allen, Platts-
burg.
In: Schwidder, W. (1965). Psychosomatik und Psy-
chotherapie bei Störungen und Erkrankungen des
Verdauungstrakts. Erschienen in Acta psycho-
matica 7

4. Bein, H., Gross, F., Schuler W. & Triped, J. (1952)

Schweiz.med.Wschr., 1143. In: Schwidder, W. (1965).
Psychosomatik und Psychotherapie bei Störungen
und Erkrankungen des Verdauungstrakts. Göttingen.
Acta psychosomatic Nr. 7 Documenta Geigy 10 - 21.

5. Bortoff, A. (1976)

Myogenic Control of Intestinal Motility.
Physiological Reviews, 56, 418 - 434.

6. Cannon, W.B. (1909)

The Influence of Emotional States on the Functions
of the Alimentary Canal.
American Journal of Medical Sciences. 137,
480 - 487.

7. Carlson, H.C., Code, C.F. & Nelson, R.A. (1966)

Motor Action of the Canine Gastroduodenal
Junction: A Cineradiographie, Pressure and
Electric Study.
American Journal of Digestive Disease. 11,
155 - 172.

8. Cooke, A.R. (1975)
Control of Gastric Emptying and Motility.
Gastroenterology. 68, 804 - 816.
9. Daniel, E.E. (1969)
Digestion: Motor Function.
Annual Reviews of Physiology. 31, 203 - 226.
10. Davis, R.C., Grafolo, L. & Gault, F.P. (1957)
An exploration of abdominal potentials.
J.Comp.Physiol.Psychol. 50, 519 - 523.
11. Davis, R.C., Grafolo, L. & Kveim, K. (1959)
Conditions associated with gastrointestinal activity.
J.Comp.Physiol.Psychol. 52, 466 - 475.
12. Eder, R. (1981)
Die Beeinflussung der indirekt gemessenen Magenmotilität vor und nach selektiver, proximaler Vagotomie bei Kontrollpersonen und Patienten.
13. Engel, B.T. & MC Fall, R.A. (1959)
The magnetometer method for recording localized movement of the stomach wall.
J.Appl.Physiol. 14, 1069 - 1070.
14. Edwards, A.L., Hill, R.A. & Treadwell, T. (1967)
Improvements in the magnetometer technique of measuring gastric motility.
Psychophysiology, 4, 116 - 118.
15. Fry, E. & Deshpande, S. (1976)
Rebound effect of hyoscine butylbromide on postoperative bowel contractions British Medical Journal.
Editor Stephen Lock British Medical Association, Tavistock Square, London WC 1 R 6 TR. 1976, 646 - 647.

16. Golenhofen, K. (1971)
Intrinsic Phythmus of the Gastrointestinal Tract.
In: Demling, L. & Ottenjann, R. (Hrsg.) Gastro-
intestinal Motility - International Symposium on
Motility of the GI-Tract, Erlangen, Juli 1969.
New York, London: Academic Press 1971, 71 - 81.
17. Hardt, A. & Hotovy, R. (1950)
Arch.exper.Path. u. Pharmakol.
In: Wick, H. Pharmakologie des Buscopan. Arch.
exper.Path. u. Pharmakol. 1951, 497 - 498.
18. Heinkel, K. (1951)
Untersuchungen über die pharmakologische Wir-
kung und klinische Anwendbarkeit des Hyoscin-n-
butylbromid.
Deutsche Zeitschrift für Verdauungs- und Stoff-
wechselkrankheiten. Bd. 11, Heft 4, 180 - 191.
19. Holle, F. & Hart, W. (1953)
Buscopan in der Chirurgie.
Ärztliche Wochenschrift, Heft 28, 660 - 664.
20. Hölzl, R. (1979)
Noninvasive measurement of gastrointestinal
motility in experimental psychosomatics.
In: W.H.G. Wolters and G. Sinnema (Ed.)
Psychosomatics and biofeedback.
Bohn, Scheltema & Holkema, Utrecht Martinus
Nijhoff, The Hague, Boston 1979
21. Hölzl, R., Schröder, G. & Kiefer, H. (1979)
Indirect Gastrointestinal Motility Measurement
for Use in Experimental Psychosomatics: A New
Method and some Data.
Urban & Schwarzenberg, München, 1979, 77 - 81.
22. Jungmann, H. & Venning, P. (1952)
Radiological investigation of stomach changes
following a loud auditory stimulus.
Brit.J.Radiology. 25, 202 - 208.
23. Kahle, W., Leonhard, H. & Platzter, W. (1976)
Taschenatlas der Anatomie. Bd. 2, 2, 204 - 205.

24. Kiefer, H. (1978)

Die mittels Elektrogastrogramm und Magnetometermethode erfaßte Magenmotilität in Abhängigkeit von unterschiedlichen Kontingenzen.
(Marburg/Lahn) Diplomarbeit

25. Klee (1927)

In Handb. der normalen und path.Physiol. Bd.3
(Bethe, Bergmann, Emden, Ellinger), Berlin,
Springer.
In: Heinkel, K., Untersuchungen über die Pharmakologische Wirkung und klinische Anwendbarkeit des Hyoscin-n-butylbromid. Deutsche Zeitschrift für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. 1951, Bd. 11, Heft 4, 180 - 191.

26. Kohatsu, S. (1970)

The Current Status of Electrogastrography.
Klinische Wochenschrift. 48, 1315 - 1319.

27. Konturek, S.J. & Classen, M. (1976)

Gastrointestinale Physiologie
Gerhard Witzstrock Verlag, Baden-Baden, 1976,
20 - 34.

28. Kuschinsky, G. & Lüllmann, H. (1978)

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.
G.Thieme Verlag Stuttgart, 8, 46 - 60, 86 - 88.

29. Leonhardt, H. (1974)

Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen.
4, 168 - 170

30. Lienert, G.A. (1975)

Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik.
Verlag Anton Hain. Meisenhain am Glan
Bd. II 2, 334 - 335 und Tafelband 2, 6 - 7.

31. Lovallo, W. (1975)

The Cold Pressor Test and Autonomic Function.
A Review and Integration.
Psychophysiology, 12, 268 - 282.

32. Martin, A. & Thillier, J.L. (1971)
L'Electro-gastroentero-graphic (E.G.E.G).
La Presse médicale, 79, 1235 - 1237.
33. Martin, A. & Thillier, J.L. (1972)
Le vectogastrogramme.
La Nouvelle Presse médicale. 1, 452 - 456.
34. Nelson, T.S., Eigenbrodt, E.H., Keoshian, L.A., Bunker, C.
& Johnson, L. (1967)
Alterations in Muscular and Electrical Activity
of the Stomach Following Vagotomy.
Arch.Surg., 94, 821 - 835.
35. Reinecke, H. (1953)
Röntgenologische Beobachtungen über die Beein-
flussung der Magen- und Gallenblasenmotilität
durch neue inhibitorisch wirkende Pharmaka.
Klinische Wochenschrift, 31. Jahrgang, Heft 19/
20, 465 - 469.
36. Sarna, S.K. & Daniel, E.E. (1975)
Vagal Control of Gastric Electrical Control
Activity and Motility.
Gastroenterology, 68, 301 - 308.
37. Schmidt, R.F. & Thews, G. (1979)
Physiologie des Menschen.
Springer, 19, 65 - 75 und 583 - 584.
38. Schröder, G. (1977)
Indirekte Messung der Magenmotilität unter
verschiedenen Belastungsbedingungen.
(Marburg/Lahn)
39. Schulz, J., Reitzig, P., Schulze, E., Bärsch, J.,
Etzold, H. & Lisewski, G. (1973)
Aussagemöglichkeiten der Elektrogastroentero-
graphie.
Dtsch.Ges.Wesen 28, 2485 - 2488.
40. Schwidder, W. (1965)
Psychosomatik und Psychotherapie bei Störun-
gen und Erkrankungen des Verdauungstrakts. Göttin-
gen.
Acta psychosomatica Nr. 7 Documenta Geigy
10 - 21.

41. Smallwood, R.H. (1975)

Mitteilung beim fifth International Symposium
an Gastrointestinal Motility, Leuven, 3. - 6.
September.

42. Stevans, J.K. & Worrall, N. (1974)

External recording of gastric activity: The
electrogastrogram.
Physiol. Psychol. 2, 175 - 180.

43. Theorell, T., Linde, S. & Öbrink, K.J. (1954)

Grundzüge der Physiologie des Magens. In:
Boller, R. (Hrsg.), Der Magen und seine Krank-
heiten.
Urban & Schwarzenberg, Wien (1954), S. 66.

44. Thomas, J.E. & Baldwin, M.V. (1968)

Pathways and Mechanismus of Regulation of
Gastric Motility.
Handbook of Physiology sect 6. Alimentary
Canal, Vol. 4: Motility 1938 - 1963.

45. Weltz, G.A. (1940)

Magenphysiologie für Röntgenzwecke; Grundla-
gen einer physiologischen Deutung des Röntgen-
befundes.
In: Schwidder, W. (1965), Psychosomatik und
Psychotherapie bei Störungen und Erkrankungen
des Verdauungstrakts. Göttingen
Acta psychosomatica Nr. 7 Documenta Geigy
10 - 21.

46. Wenger, M.A., Engel, B.T., Clemens, T.L. & Cullen, T.D.
(1955)

Stomach motility in man as recorded by the magneto
meter method.
Gastroenterology, 41, 479 - 485.

47. Wolf & Wolff (1944)

Human Gastric Function; an Experimental Study
of a Man and His Stomach.
2. Aufl., Oxford University Press, New York
(1944).
In: Schwidder, W. (1965), Psychosomatik und
Psychotherapie bei Störungen und Erkrankungen
des Verdauungstrakts. Göttingen
Acta psychosomatica Nr. 7 Documenta Geigy
10 - 21.

48. Wick, H. (1951)

Pharmakologie des Buscopan.

Arch.exper.Path.u.Pharmakol. Bd. 213, 485 - 500.

49. Vantrappen, G., Vandenbroncke, T., Verbeke, S. & Helle-
mans, T. (1963)

Gastric Motility.

In: Skovyna, S.C. (Hrsg.), Pathophysiology of
Peptic Ulcer. Montreal: McGill Uni Press,
115 - 131.

7. Anhang

Anhang Nr. 1 Instruktionen zum Versuchsablauf über
 UHER - Tonband

Zeit/Min.	Ereignis
0.00	Start: Trigger "Jetzt beginnt der erste 10 Minuten-Abschnitt. Bitte entspannen."
10.00	Trigg: "Jetzt beginnt der zweite 10 Minuten-Abschnitt. Auf Kommando bitte den Fuß ganz ins Eisbad tauchen und erst wieder herausnehmen, wenn ich es sage."
12.00	Trigg: "Bitte eintauchen"
12.30	Trigg: "Bitte herausnehmen"
14.30	Trigg: "Bitte eintauchen"
15.00	Trigg: "Bitte herausnehmen"
17.00	Trigg: "Bitte eintauchen"
17.30	Trigg: "Bitte herausnehmen"
20.00	Trigg: "Jetzt beginnt der dritte 10 Minuten-Abschnitt. Bitte wieder entspannen."
30.00	Trigg: "Die Messung ist beendet. Bitte noch etwas sitzen bleiben."
31.30	Trigg: "So, jetzt sind Sie erlöst. Nehmen Sie aber bitte die Elektroden nicht selbst ab."

Anhang Nr. 2

Übersicht über die signifikanten Unterschiede beim Experiment
"MAMO 5"

1. Buscopanwirkung insgesamt (1. Hauptfaktor)

	fu	im MGG X	P	V	signifikant	(p = 0.046)
	fu	im MGG Y	P	V	nicht signifikant	(p = 0.055)
1	log labs	im EGG 1	P	V	signifikant	(p = 0.017)
2	log labs	im EGG 4	P	V	sehr signifikant	(p = 0.008)
3	log lo	im EGG 2	P	V	nicht signifikant	(p = 0.094)
4	log lo/K	im EGG 1	P	V	signifikant	(p = 0.020)
5	log lo/K	im EGG 2	P	V	nicht signifikant	(p = 0.087)
6	log lo/K	im EGG 4	P	V	signifikant	(p = 0.008)
7	log lu	im EGG 1	P	V	nicht signifikant	(p = 0.051)
8	log lu	im EGG 2	P	V	signifikant	(p = 0.034)
9	log lu	im EGG 4	P	V	sehr signifikant	(p = 0.002)

Anhang Nr. 3

2. Phaseneffekt (CP- bzw. Zeitwirkung; 2. Hauptfaktor)

fabs	im MGG X	R ₁	R ₂	CP	signifikant	(p = 0.047)
fo	im EGG 1	R ₁	R ₂	CP	nicht signifikant	(p = 0.069)
log labs	im EGG 1	CP	R ₂	R ₁	signifikant	(p = 0.012)
log labs	im EGG 2	CP	R ₂	R ₁	nicht signifikant	(p = 0.094)
log labs	im EGG 4	CP	R ₂	R ₁	sehr signifikant	(p = 0.008)
log labs	im MGG X	CP	R ₂	R ₁	signifikant	(p = 0.013)
log labs	im MGG Y	R ₂	CP	R ₁	signifikant	(p = 0.015)
log labs	im MGG Z	CP	R ₂	R ₁	sehr signifikant	(p = 0.004)
log lo	im EGG 1	CP	R ₂	R ₁	sehr signifikant	(p = 0.005)
log lo	im EGG 2	CP	R ₂	R ₁	sehr signifikant	(p = 0.006)
log lo	im EGG 4	CP	R ₂	R ₁	hoch signifikant	(p = 0.001)
log lo	im MGG X	CP	R ₂	R ₁	signifikant	(p = 0.011)
log lo	im MGG Y	CP	R ₂	R ₁	sehr signifikant	(p = 0.005)
log lo	im MGG Z	CP	R ₂	R ₁	sehr signifikant	(p = 0.003)
log lo/K	im EGG 1	CP	R ₂	R ₁	signifikant	(p = 0.025)
log lo/K	im EGG 2	CP	R ₂	R ₁	sehr signifikant	(p = 0.003)
log lo/K	im EGG 4	CP	R ₂	R ₁	sehr signifikant	(p = 0.001)
log lo/K	im MGG X	CP	R ₂	R ₁	signifikant	(p = 0.017)
log lo/K	im MGG Y	R ₂	CP	R ₁	sehr signifikant	(p = 0.005)
log lo/K	im MGG Z	CP	R ₂	R ₁	sehr signifikant	(p = 0.005)
log lu	im EGG 1	CP	R ₂	R ₁	sehr signifikant	(p = 0.002)
log lu	im EGG 2	CP	R ₂	R ₁	signifikant	(p = 0.026)
log lu	im EGG 4	CP	R ₂	R ₁	sehr signifikant	(p = 0.002)
log lu	im MGG X	CP	R ₂	R ₁	sehr signifikant	(p = 0.003)
log lu	im MGG Y	R ₂	CP	R ₁	signifikant	(p = 0.016)
log lu	im MGG Z	R ₂	CP	R ₁	sehr signifikant	(p = 0.001)

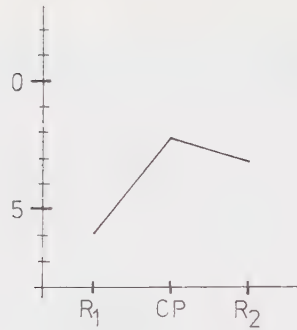
Anhang Nr. 4

3. Unterschiede der CP-Wirkung bzw. Zeit-Wirkung bei Buscopan
im Vergleich zur Placebogruppe (Wechselwirkung)

fo/K im EGG 2	Verum:	R ₁	CP	R ₂	nicht signifikant (p = 0.051)
	Placebo:	CP	R ₂	R ₁	
log labs im MGG X	Verum:	R ₂	CP	R ₁	signifikant (p = 0.038)
	Placebo:	CP	R ₂	R ₁	
log labs im MGG Y	Verum:	R ₂	CP	R ₁	nicht signifikant (p = 0.051)
	Placebo:	CP	R ₂	R ₁	
log lo im EGG 2	Verum:	CP	R ₂	R ₁	signifikant (p = 0.040)
	Placebo:	CP	R ₁	R ₂	
log lo im EGG 4	Verum:	CP	R ₂	R ₁	signifikant (p = 0.040)
	Placebo:	CP	R ₁	R ₂	
log lo im MGG X	Verum:	CP	R ₂	R ₁	signifikant (p = 0.039)
	Placebo:	CP	R ₁	R ₂	
log lo im MGG Y	Verum:	CP	R ₂	R ₁	signifikant (p = 0.011)
	Placebo:	R ₂	CP	R ₁	
log lo/K im EGG 2	Verum:	CP	R ₂	R ₁	signifikant (p = 0.017)
	Placebo:	CP	R ₁	R ₂	
log lo/K im EGG 4	Verum:	CP	R ₂	R ₁	signifikant (p = 0.037)
	Placebo:	CP	R ₁	R ₂	
log lo/K im MGG X	Verum:	CP	R ₂	R ₁	nicht signifikant (p = 0.059)
	Placebo:	CP	R ₁	R ₂	
log lo/K im MGG Y	Verum:	R ₂	CP	R ₁	sehr signifikant (p = 0.009)
	Placebo:	R ₂	R ₁	CP	
log lu im MGG X	Verum:	R ₂	CP	R ₁	nicht signifikant (p = 0.083)
	Placebo:	CP	R ₂	R ₁	
log lu im MGG Y	Verum:	R ₂	CP	R ₁	nicht signifikant (p = 0.100)
	Placebo:	CP	R ₂	R ₁	
log lu im MGG Z	Verum:	R ₂	CP	R ₁	nicht signifikant (p = 0.075)
	Placebo:	CP	R ₂	R ₁	

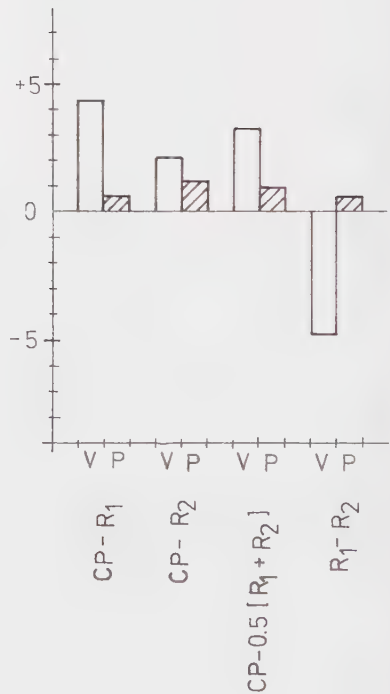
Phasenkontraste $\log I_0$
im EGG 2:

V_1-P_1 :	- 0.59
V_2-P_2 :	- 0.22
V_3-P_3 :	- 0.31



Gruppenkontraste $\log I_0$
im EGG 2:

	V	P
CP- R_1	+0.433	+0.061
CP- R_2	+0.207	+0.120
CP-0.5(R_1+R_2)	+0.320	+0.090
R_1-R_2	-0.483	+0.059

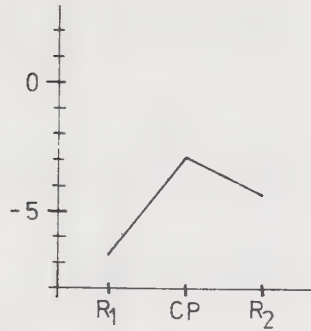


Phasenkontraste $\log I_0$
m EGG 4:

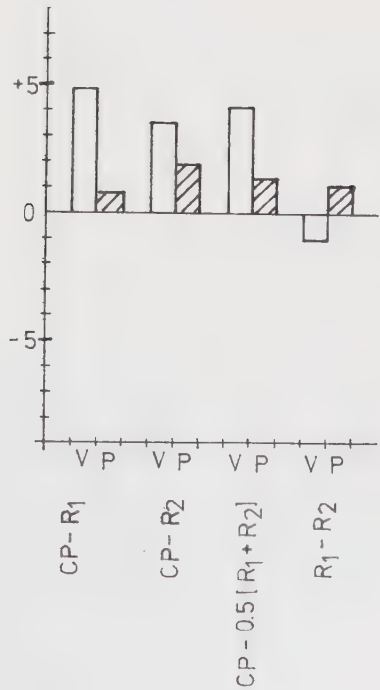
$$V_1 - P_1: - 0.68$$

$$V_2 - P_2: - 0.28$$

$$V_3 - P_3: - 0.43$$



Gruppenkontraste $\log I_0$
m EGG 4:



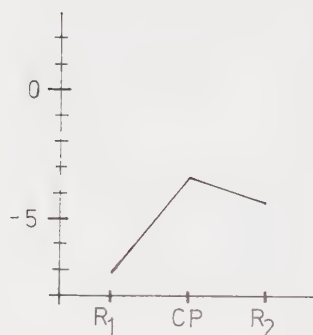
	V	P
CP-R ₁	+0.487	+0.078
CP-R ₂	+0.346	+0.185
CP-0.5(R ₁ +R ₂)	+0.417	+0.131
R ₁ -R ₂	-0.141	+0.107

Phasenkontraste $\text{Log } I_0/k$
im EGG 4:

$$V_1 - P_1: - 0.72$$

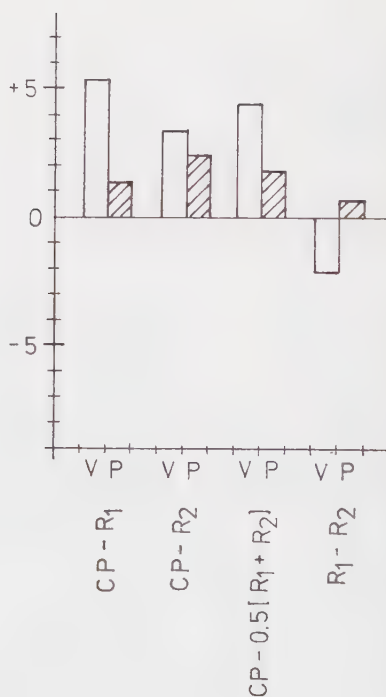
$$V_2 - P_2: - 0.34$$

$$V_3 - P_3: - 0.44$$



Gruppenkontraste $\text{Log } I_0/k$
im EGG 4:

	V	P
CP- R_1	+0.552	+0.162
CP- R_2	+0.361	+0.256
CP- $0.5(R_1+R_2)$	+0.456	+0.209
R_1-R_2	-0.191	+0.094

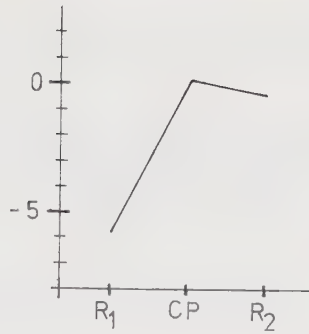


Phasenkontraste $\log I_0$
im MGG X:

$$V_1 - P_1: - 0.59$$

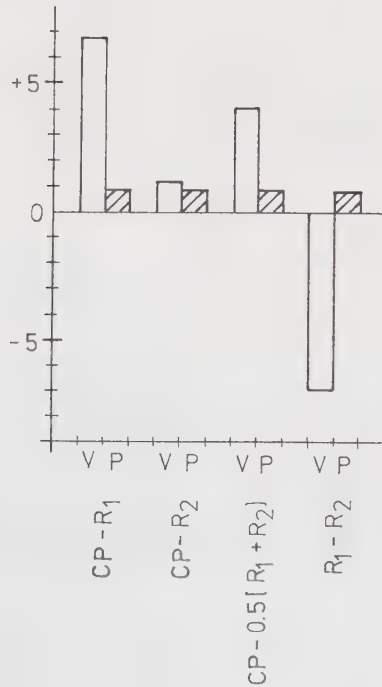
$$V_2 - P_2: + 0.01$$

$$V_3 - P_3: - 0.04$$



Gruppenkontraste $\log I_0$
im MGG X:

	V	P
$P - R_1$	+0.682	+0.089
$P - R_2$	+0.142	+0.096
$P - 0.5(R_1 + R_2)$	+0.412	+0.092
$R_1 - R_2$	-0.682	+0.092

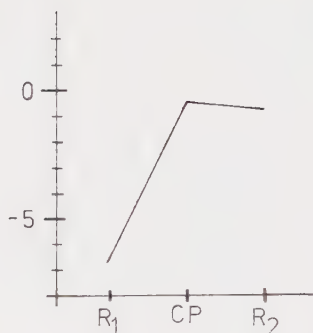


Phasenkontraste $\log I_{o/k}$
im MGG Y:

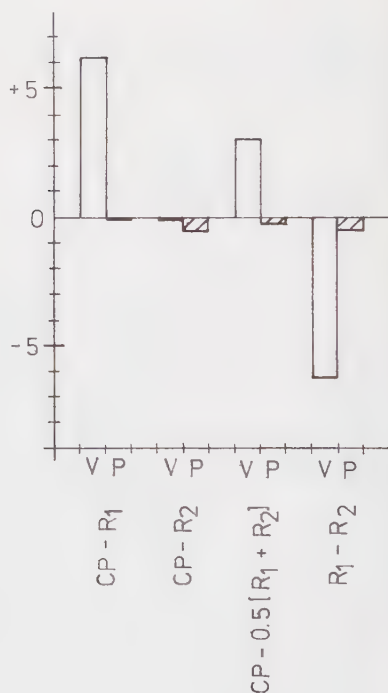
$$V_1 - P_1: -0.67$$

$$V_2 - P_2: -0.05$$

$$V_3 - P_3: -0.08$$



Gruppenkontraste $\log I_{o/k}$
im MGG Y:



	V	P
CP-R ₁	+0.622	-0.005
CP-R ₂	-0.007	-0.045
CP-0.5(R ₁ +R ₂)	+0.307	-0.025
R ₁ -R ₂	-0.629	-0.040

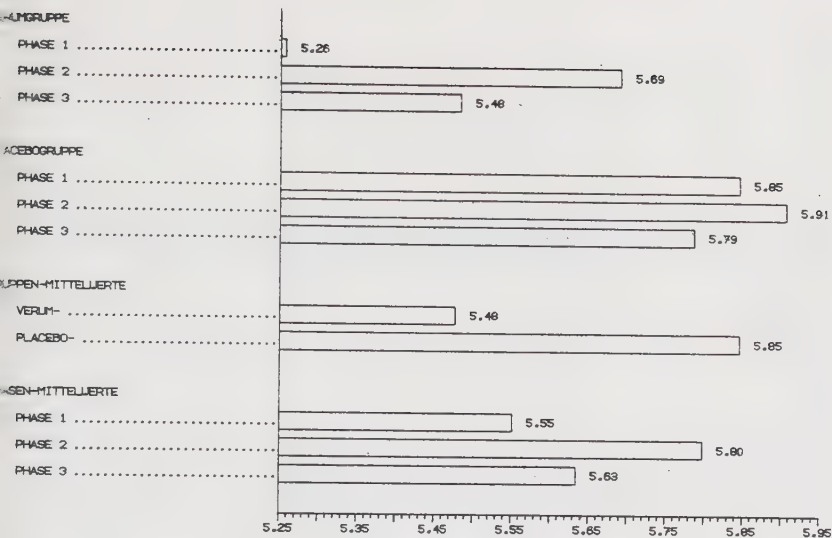


ABB. 1 : KREUZ-STATISTIK FUER EGG2 / LOG Lo

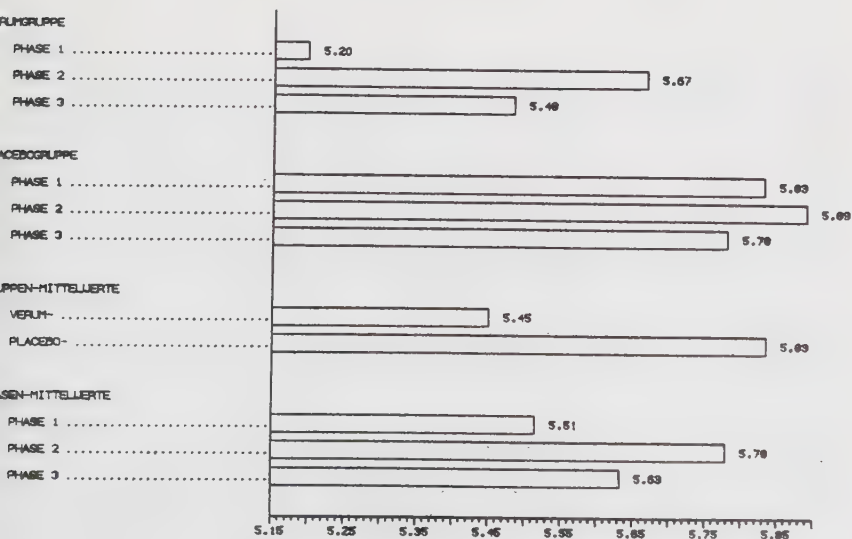


ABB. 2 : KREUZ-STATISTIK FUER EGG2 / LOG Lo

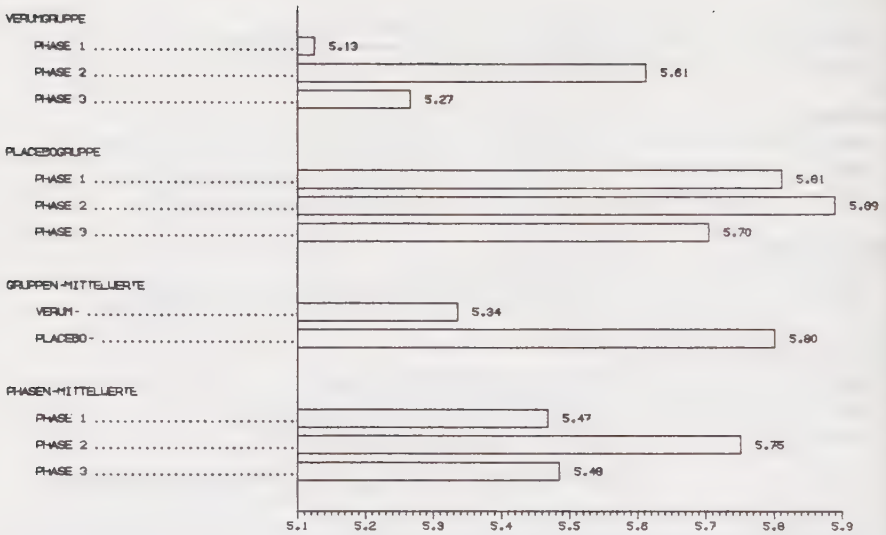


ABB. 3 : KREUZ-STATISTIK FÜR EGG4 / LOG Lo

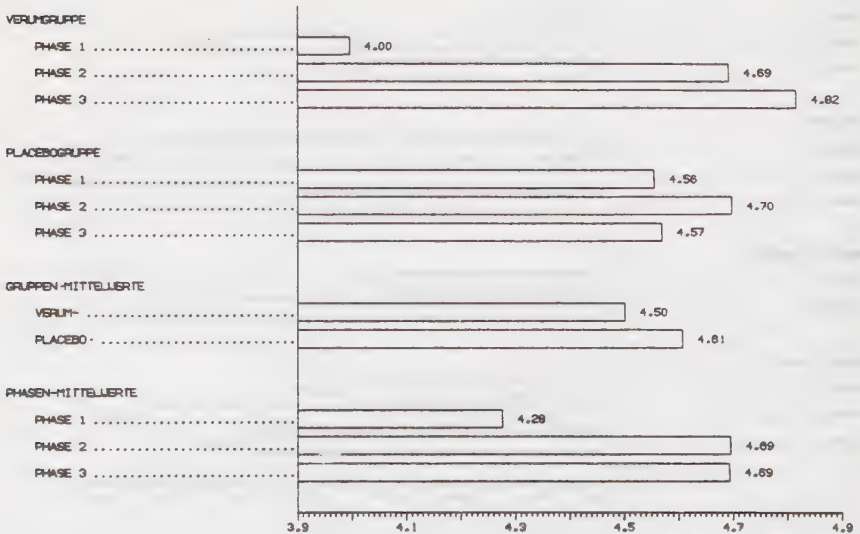


ABB. 4 : KREUZ-STATISTIK FÜR MGGX / LOG LABS

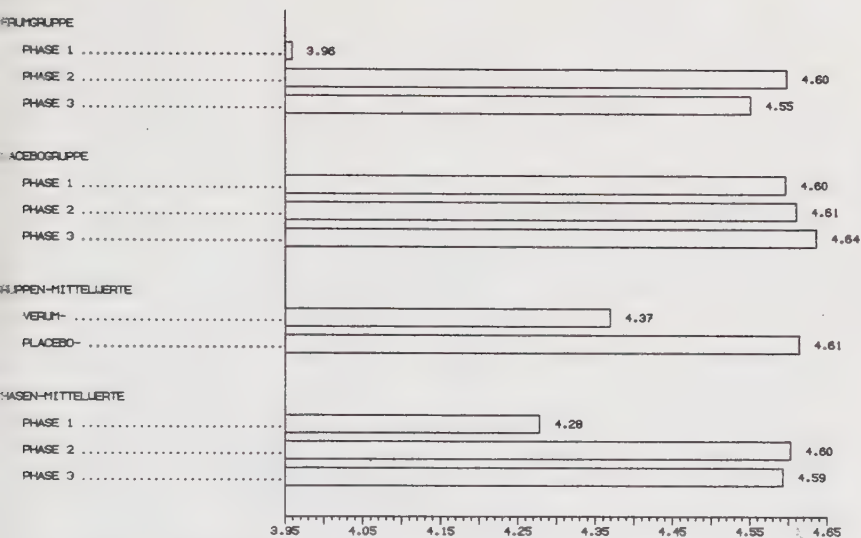


ABB. 5 : KREUZ-STATISTIK FUER MGGY / LOG LO

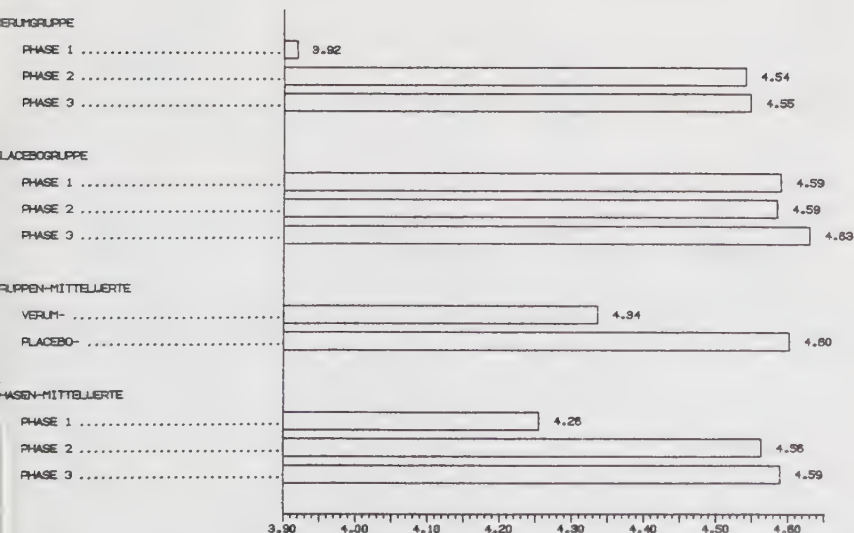
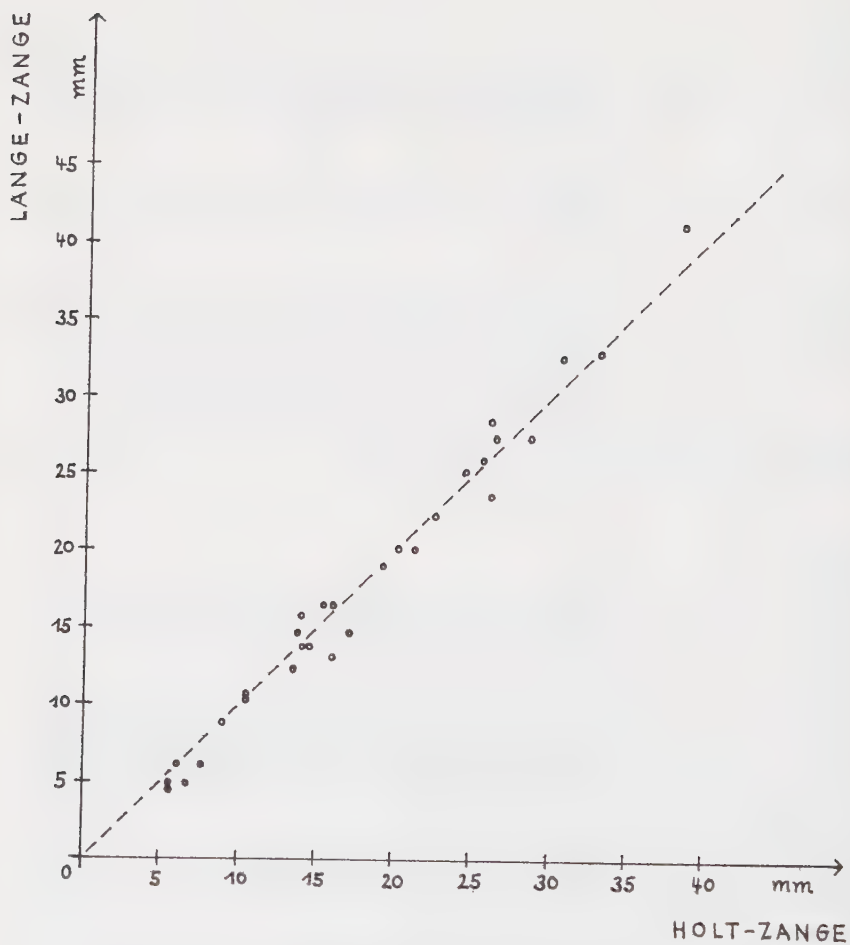


ABB. 6 : KREUZ-STATISTIK FUER MGGY / LOG Lok



Anhang Nr. 13 Eichkurve zur Standardmessung des Unterhautfettgewebes aus den Meßwerten der Holt- und Lange-Zange

Danksagungen

Für die Arbeitsmöglichkeiten in der Chirurgischen Poliklinik sowie in der Psychologischen Abteilung des Max-Planck-Instituts danke ich Herrn Prof. Dr. F.Holle und Herrn Prof. Dr.Dr. J.C.Brengelmann.

Herrn Prof. Dr. Brückner danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. R.Hölzl für die inhaltliche und technische Anleitung bei der Planung und Durchführung der Untersuchung.

Herrn Dr. W.Heltzel danke ich ebenfalls für die Betreuung der Untersuchung.

Bei der Datenanalyse war mir Herr Dipl.Math. G.Müller sehr behilflich.

Ferner haben mich folgende Personen bereitwillig unterstützt:

Dipl.Math. P.Bolsinger, TA J.Kiss, G.Kärcher und S.Chrték. Ihnen allen gilt mein herzlicher Dank.

Schließlich danke ich der Firma C.H. Boehringer, die mit einem Zuschuß zur Meßapparatur, einen Teil der Programmierkosten, Versuchspersonenentgelt, Testsubstanz und Literaturdienst die Untersuchung großzügig unterstützt hat.

Lebenslauf

Am 8.1.1953 wurde ich als zweites von drei Kindern der Eheleute Georg und Ida Wirnharter in Aichach geboren.

- 1959 - 1962 Volksschule Aichach
- 1962 - 1964 Volksschule Diedorf
- 1964 - 1966 Landschulheim Algasing/Grunertshofen
- 1966 - 1971 Albertus-Gymnasium Lauingen
- 1971 - 1975 Fachhochschule Augsburg
Fachbereich Gestaltung
Studienschwerpunkt Objekt-Design
- 1975 - 1976 Akademie der Bildenden Künste in München
- 1976 - 1981 Zahnmedizininstudium an der Universität
München

